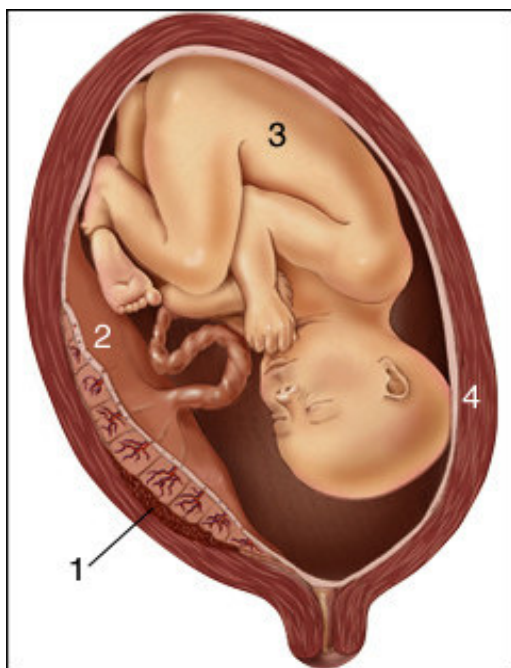


ABRUPTIO PLACENTAE

- et litteraturstudie.



En studentoppgave av:
Stine Beathe Roland
&
Anna Linéa Brevik

Høst 2004.

Veileder: Babill Stray-Pedersen

1. English abstract

AP denotes detachment of a normally implanted placenta before the infant is delivered. The incidence rate is about 1% of all pregnancies and the recurrence rate in Scandinavia is found to be about 4%.

AP is associated with a variety of factors during the pregnancy: trauma, threatening miscarriage, SGA, preeclampsia, PROM, chorioamnionitis, multiple fetuses, male fetus, congenital malformations and short umbilical cord. Various aspects concerning the mother are associated with AP: maternal age, birth order, socio-economical group, marital status, race, obstetric history, uterine tumours, chronic hypertension, diabetes and antiphospholipid antibodies. The mother's way of life is also contributing etiologic factors: cigarette smoking, cocaine, marihuana, poor maternal nutrition and vitamin deficiency.

There is no one theory explaining all risk factors and causes of AP. Inadequate trophoblast invasion in the spiral arteries is one of many theories focusing on a disturbed fetomaternal relationship.

AP is primarily a clinical diagnosis. The classical symptoms are vaginal bleeding, pain in the abdomen, uterine contractions and tenderness. Treatment is expectant, hastening vaginal delivery or caesarean section. The main differential diagnosis is placenta previa.

AP is an important cause of perinatal death and morbidity. Maternal complications include hemorrhagic shock, coagulopathy and DIC, uterine rupture, renal failure and ischaemic necrosis in distal organs and finally death.

2. Innholdsfortegnelse.

1. English abstract.
2. Innholdsfortegnelse.
3. Forkortelser og ordforklaringer.
4. Innledning.
5. Metoder.
6. Definisjon og gradering.
7. Historie.
8. Placenta utvikling og anatomi.
9. Placenta fysiologi.
 - 9.1 Sirkulasjon.
10. Patologi.
11. Insidens og fordeling etter svangerskapslengde.
12. Gjentakelsesrisiko for AP.
13. Svangerskapsfrekvens etter AP.
14. Risikofaktorer og årsaker.
 - 14.1 I det aktuelle svangerskapet.
 - 14.2 Tilstede hos mor før svangerskapet.
 - 14.3 Livsstilsavhengige.
15. Klinikk.
16. Diagnostiske metoder.
17. Behandling.
18. Differential diagnoser.
 - 18.1 Placenta previa.
 - 18.2 Andre.
19. Føtale komplikasjoner.
20. Maternale komplikasjoner.
 - 20.1 Hemoragisk sjokk.
 - 20.2 Koagulopati og DIC.
 - 20.3 Nyresvikt og iskemisk nekrose i distale organer.
21. Oppfølging i senere svangerskap.
22. Referanseliste.

3. Forkortelser og ordforklaringer.

AGA: appropriate for gestational age / normalvektig for svangerskapsalderen.

AFP: alfaføtoprotein.

AP: abruptio placentae.

CA 125: cancer antigen 125, et makromolekyl som produseres av cølomderivert endotel.

CTG: kardiokografi: skjermfremstilling av fosterets hjerteslag og uteruskontraksjonene under fødselen.

Decidua: den del av endometriet i en gravid uterus som lager det ytterste laget i fosterhinnen og som for det meste blir utstøtt ved fødselen.

DIC: dissiminert intravaskulær koagulasjon.

FDP: fibrinogen degraderende produkt.

FNR: fibronektinreseptorer.

hCG: humant chorion gonadotropin.

HLA: human-leukocyt-antigen, gruppe av vevstypemolekyl på cellemembraner og tilsvarende gen.

KI: konfidensintervall.

LGA: large for gestational age / stor for svangerskapsalderen.

MR: magnetisk resonans.

MTHFR: 5,10-methylenetetrahydrofolat reduktase.

NO: nitrogenoksid.

OR: odds ratio.

PI: pulsatil indeks.

Placental vaskulopati: kombinasjonen AP, placenta infarkt og føtal vekstretardasjon, eventuelt: føtal vekstretardasjon og AP eller placenta infarkt.

Preterm: fødsel før 37 fullførte svangerskapsuker.

PROM: pre-labour rupture of the membranes / tidlig vannavgang.

RDS: respiratory distress syndrom / neonatalt åndenødssyndrom.

SGA: small for gestational age / liten for svangerskapsalderen, definert som fødselsvekt under 10 percentilen for vekt etter svangerskapslengde, kjønn og nummer i fødselsrekken.

SIDS: sudden infant death syndrome / krybbedød.

SLE: systemisk lupus erythematosus.

Truende abort: vaginalblødning før 22. graviditetsuke.

4. Innledning.

Abruptio placentae (AP) er en viktig diagnose innenfor obstetrikken. Det er en viktig årsak til dødfødsel, preterm fødsel, tidlig neonatal død og maternal død. (1) Forløpet er akutt, derfor er det viktig at leger innenfor alle spesialiteter vet hvordan man skal agere ved mistanke om AP. Målet med denne oppgaven er å skrive en oversiktsartikkel om AP, med den tilgjengelige kunnskapen som finnes innenfor området til dags dato. Vi har delt opp kapitlene mellom oss. Stine har skrevet english abstract, gradering, insidens, gjentakelsesrisiko for AP, svangerskapsfrekvens etter AP, risikofaktorer og årsaker, føtale komplikasjoner og oppfølging i senere svangerskap. Linéa har skrevet definisjon, historie, placenta utvikling og anatomi, placenta fysiologi, patologi, klinikk, diagnostiske metoder, behandling, differential diagnoser og maternale komplikasjoner.

5. Metode.

Oppgaven er et litteraturstudie. Litteraturen har vi funnet gjennom å søke i databaserne: Medline/Pubmed, Medline Ovid, Cochrane Library, BIBSYS og SveMed+ på søkeordene "abruptio placentae", "placental abruption" og "morkakeløsning". Av søketreffene valgte vi ut 29 artikkler, 4 bøker og en doktorgrad. Vi har systematisk gått igjennom disse og deres referanselister og dermed også fått noen nye artikkler eller bøker. Vi har dessuten søkt i Google, en søkemotor på internet, for å finne noen bilder og for å se hva slags informasjon som er lett tilgjengelig for pasientene. I tillegg har vi funnet informasjon på WHO's hjemmeside. Til dette har vi komplettert med bøker som vi har brukt i studietiden vår.

6. Definisjon.

Abruptio placentae eller morkakeløsning er separasjon av en normalt implantert placenta før fødselen av fosteret. (2,3) Den latinske termen "abruptio placentae" betyr "placenta rives i stykker" mens "ablatio placentae" betyr "placenta føres bort". (4) I USA er det vanlig å bruke "abruptio placentae" eller "placental abruption", mens for noen år siden var det vanlig å bruke "accidental hemorrhage" i Storbritannia. På norsk heter det morkakeløsning og på svensk bruker man "för tidig lösning". (5) I ICD-10 har morkakeløsning koden O45 og koden kalles for "for tidlig morkakeløsning" men har ingen direkte kriterier for hva som skal komme inn under dette. (6)

Det er ofte at placenta er uten store patologiske funn og en klinisk definisjon er mer brukbar. I litteraturen (1) har det vært brukt en arbeidsdefinisjon der diagnosen AP krever minst to av følgende fire kriterier:

- 1) Antepartum blødning etter 20 ukers svangerskap.
- 2) Uterine smerter eller ømhet.
- 3) Føtal stress eller død.
- 4) Blodkoagel retroplacentalt.

I følge vanlig praksis på norske sykehus kan det siste kriteriet bli utvidet til retroplacentalt avtrykk eller blodkoagel. (4) En annen arbeidsdefinisjon som har vært brukt har byttet ut det siste kriteriet med hyperten eller irritabel (fem eller flere uterine kontraksjoner per ti minutter) uterus. (3)

Det er ingen generell enighet om en nedre grense for svangerskapslengde, men AP har ikke vært brukt om aborter i første trimester i litteraturen. (4) På WHO's hjemmesider er den nedre grensen 22 uker. (7)

Gradering.

På grunnlag av klinikk og laboratoriefunn kan AP klassifiseres i tre alvorlighets grader:

Grad I - Mild.

Mild antepartum blødning av ukjent årsak, eventuelt ingen blødning. Lett ømhet over uterus. Maternalt blodtrykk er stabilt og puls er normal. Føtal kardiografisk registrering er normal. Ingen laboratorie tegn til koagulopati. Diagnosen stilles retrospektivt ved postpartum undersøkelse av placenta.

Grad II - Middels.

Klassiske symptomer på AP inkludert hyperten uterus. Ingen til moderat vaginal blødning. Maternal hjerterefrekvens kan være økt, og hun kan ha postural hypotensjon. Ofte tegn til føtal stress. Maternalt fibrinogen nivå er ofte senket.

Grad IIIa - Alvorlig med foster død. Ingen klar koagulopati.

IIIb - Alvorlig med foster død. Klar koagulopati tilstede.

Stor blødning er tilstede, men den kan være skjult. Uterus er tetanisk og smertefull. Pasienten er hypotensiv. (4,9)

AP kan også klassifiseres etter størrelsen på løsningen (enten oppgitt i prosent eller som delvis versus total), og etter lokalisasjonen for løsningen (marginal versus sentral). (8)

7. Historie.

Det var Edward Rigby i 1776 som først skillte mellom "accidental hemorrhage" (AP) og "unavoidable hemorrhage" (placenta previa). Han sa at "the separation of the placenta must be owing to some accidental circumstance, to violence done to the uterus by blows, or falls, to some peculiar laxity of the uterine vessels from badness of habit, or fever, or to the influence of the passions of mind, suddenly excited, such as fear, anger etc." (4) Senere ble termen "ablatio placentae" introdusert av Holmes i 1902 og "abruptio placentae" av DeLee i 1943 (4)

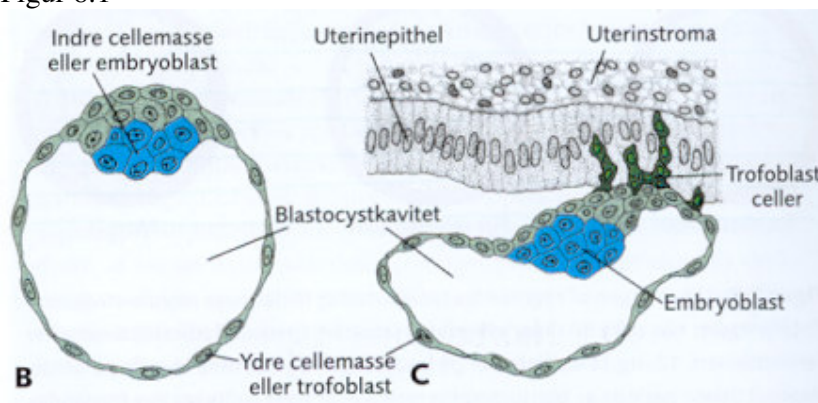
I 1911 rapporterte Couvelaire kirurgisk behandling av AP gjennom å gjøre en hysterektomi. Pasienten var en 26 år gammel førstegangs gravid som hadde smerter i abdomen, en øm, hard uterus, sjokksymptomer og proteinuri. Fordi den kliniske situasjonen ble verre tross amniotomi og at man ikke lyktes i å dilatere cervix, så gjorde Couvelair et keisersnitt for å evakuere uterus selv om man ikke hørte noe fosterlyd. Man fant at placenta var totalt separert fra uterus og at uterus hulene var full av blod. Etter hysterektomi og bilateral adnexektomi ble pasienten bedre. (10)

AP har vært en alvorlig diagnose som ofte har hatt katastrofale følger. Den maternale mortaliteten var i 1917 på 8%, dette har sunket til under 1% i 1985. (11)

8. Placenta utvikling og anatomi.

Etter fertilisasjonen i tuba uterina skjer det en serie av mitotiske delinger, som resulterer i et antall celler, blastomerer, som blir mindre for hver deling. Etter tre delinger danner de en tett kule som holdes sammen av tight junctions. Nå utskiller det seg en ytre og en indre cellemasse. De kompakte blastomererne deler seg til en 16-cellers morula. Når morula når uterus på tredje eller fjerde dag etter fertilisasjonen oppstår det en kavitet og blastocysten dannes. Den indre cellemassen utvikles til selve embryoet og ligger ved den ene pol i blastocysten. Den ytre cellmassen, omslutter den indre cellemassen og blastocystkaviteten og danner trofoblasten. (12)

Figur 8.1



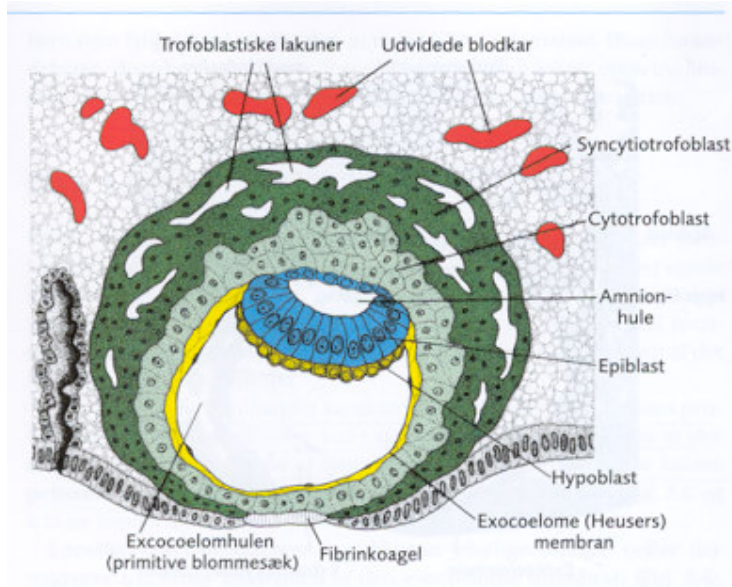
B. Tegning av den humane blastocyst i uterincaviteten etter cirka fire og en halv dag. Blå: indre cellemasse eller embryoblast; grønn: ytre cellemasse eller trofoblast. C. Tegning av blastocyst på niende dag med trofoblastceller ved den embryonale pol av blastocysten som penetrerer uterinveggen. Den humane blastocyst begynner å penetrere uterinveggen på den sjette dagen. (12)

Cirka 6 dager etter fertilisasjonen begynner trofoblasten å penetrere inn i endometriet. Normalt implanterer blastocysten seg på den posteriore eller anteriore vegg i corpus uteri. Trofoblastcellene invaderer epitelet og det underliggende endometrielle stroma ved hjelp av proteolytiske enzymer. (12)

I området over embryoblasten differensieres trofoblasten i to lag: et indre lag av mononukleære celler, cytotrofoblast, og et ytre multinukleært lag uten tydelige cellegrenser, syncytiotrofoblast. Mitoser skjer i cytotrofoblasten men ikke i syncytiotrofoblasten, det vil si at celler fra cytotrofoblasten deler seg og migrerer inn i syncytiotrofoblasten hvor de fusjonerer og mister sine individuelle cellemembraner. Cellene i den indre cellemassen eller embryoblasten differensieres også i to lag: hypoblastlaget og epiblastlaget. Disse danner en flat skive som kalles den bilaminære kimskeive. På samme tid som dette, dannes en hule inne i epiblasten, denne hulen blir større og blir til amnionhulen. (12)

Blastocysten blir dypere og dypere innleiret i endometriet og defekten som oppstod ved penetrasjonen lukkes av et fibrinkoagel. Trofoblasten utvikles hurtig og det dannes flere vakuoler i syncytium. Etterhvert, når disse vakuolene smelter sammen, danner de større lakuner. (12)

Figur 8.2



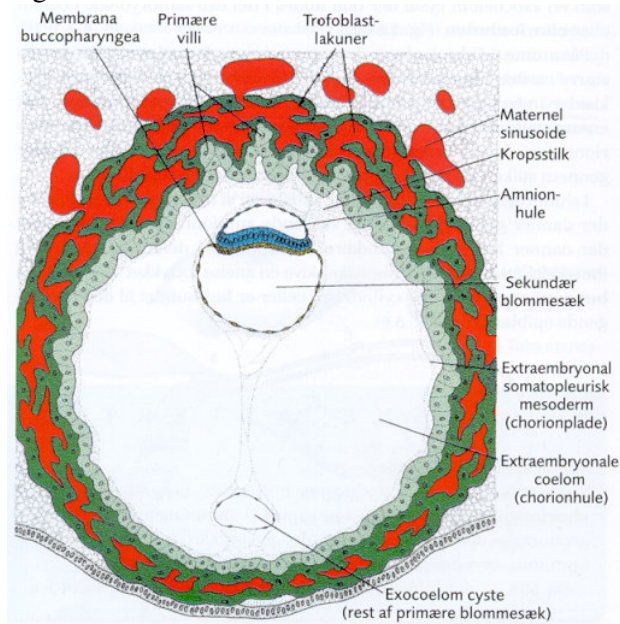
Human blastocyst på 9. dag. Syncytiotrofoblasten har dannet en del lakuner. Flate celler danner den exocølome membran. Den bilaminære kimskeiv består av et lag av sylindriske epiblastceller og et lag av kubiske hypoblastceller. Defekten i slimhinneoverflaten er lukket av en fibrinpropp. (12)

Fra hypoblasten dannes det en tynn membran med flate celler som heter den exocølome membran. Denne danner og omringer sammen med hypoblasten den primitive plømmesekk. Fra denne plømmesekken kommer det en ny populasjon med celler, det ekstraembryonale mesoderm, som etterhvert fyller ut hele rommet mellom trofoblasten, amnion og den exocølome membran. Snart etter dannelsen oppstår det store kaviteter i den ekstraembryonale mesoderm som forbindes og danner et nytt rom, chorionhulen. (12)

Hypoblasten produserer ytterligere noen celler som migrerer inn langs innsiden av den exocølome membran. Disse cellene prolifererer og danner gradvis en ny kavitet i chorionhulen. Denne nye kaviteten kalles den sekundære plømmesekk. Den extraembryonale mesoderm som kler innsiden av cytotrofoblasten kalles nå chorionplaten. Det eneste sted hvor den extraembryonale mesoderm går igjennom chorionhulen er ved kroppsstilken. Med utvikling av blodkar gjennom stilken blir denne til navlestrengen.

Syncytiotrofoblastcellene trenger dypere inn i stroma og eroderer endotellagret i de maternale kapillærene. Disse kapillærene som er blodfylte og dilaterte kalles sinusoider. De syncytiale lakuner forbinder seg med sinusoiderne, slik kommer det maternale blod inn i det lakunære systemet. Etterhvert som trofoblasten eroderer flere og flere sinusoider, begynner det maternale blodet å flyte gjennom det trofoblastiske system og danner dermed det uteroplacentære kretsløp. (12)

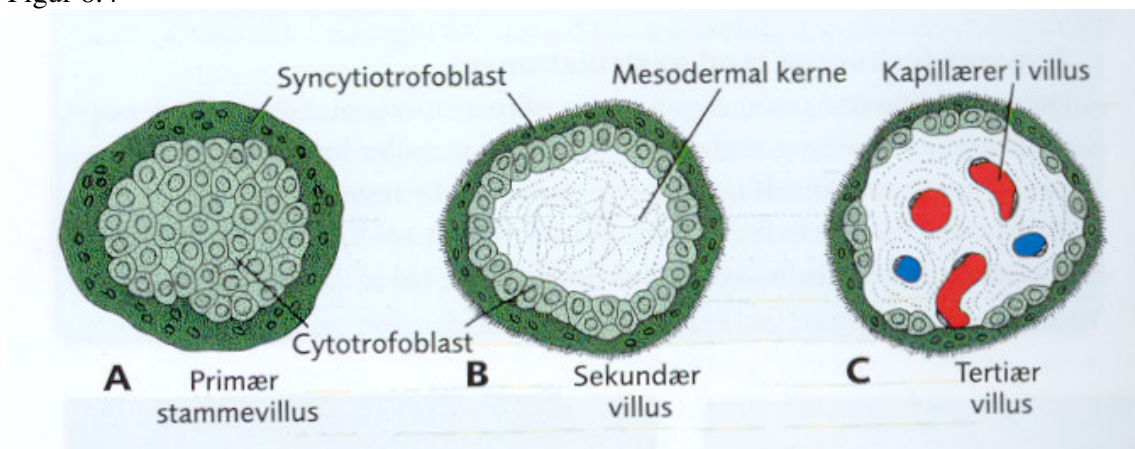
Figur 8.3



Human blastocyst på 13. dag. Det er trofoblastlakuner i den embryonale og i den aembryonale pol, og det uteroplasentære kretsløpet har begynt. Merk de primære villi og det extraembryonale cølom eller chorionhulen. Den sekundære plommesekk er kledd med endoderm. (12)

På 13. dag begynner trofoblasten å danne villi. Det er cytotrofoblasten som prolifererer lokalt og penetrerer inn i syncytiotrofoblasten, slik at det dannes cellesøyler som omgis av syncytiotrofoblastvev. Disse søylene kalles primære stammevilli. I begynnelsen av tredje uke begynner mesodermale celler å penetrere inn i villuskjernen og vokser mot decidua. Nå kalles de for sekundære villus. I slutten av tredje uke begynner de mesodermale cellene i villuskjernen å differensiere til blodceller og små blodkar og danner dermed det villøse kapillære system. Villus er nå en tertiær villus. (12)

Figur 8.4



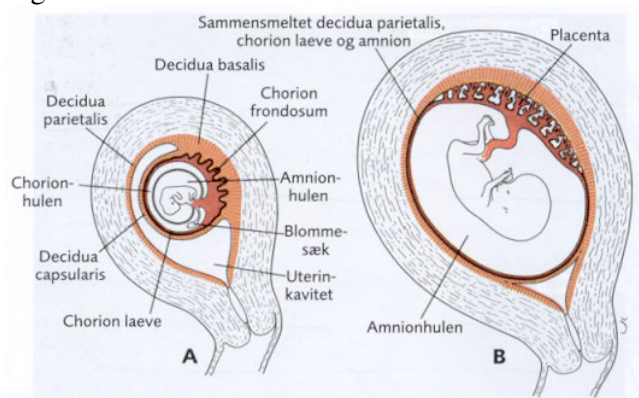
Utviklingen av villus: A. Tverrsnitt gjennom primær stammevillus som viser en kjerne av cytotrofoblastceller omgitt av et lag av syncytium. B. Tverrsnitt gjennom sekundær villus med kjerne av mesoderm omgitt av et enkelt lag cytotrofoblastceller som igjen er dekket av syncytiotrofoblast. C. Tverrsnitt av tertiær villus med mesoderm som inneholder kapillærer. (12)

Kapillærene i den tertiære villus forbinder seg med kapillærene som utvikles i chorionplattens mesoderm og i kroppsstilkene. Disse kar etablerer kontakt med det intraembryonale sirkulatoriske system og forbinder dermed placenta og foster. I mellomtiden penetrerer cytotrofoblastiske celler stadig inn i det overliggende syncytium til de når det maternale endometrium. Her etablerer de kontakt med tilsvarende utløpere fra nabovilli og danner et tynt ytre skall av cytotrofoblast. Dette skjold omgir etterhvert trofoblasten fullstendig og binder chorionsekken fast til det maternale endometrielle vev. Villi som strekker seg fra chorionplaten til decidua basalis kalles stammevilli eller ankervilli. De som går ut fra sidegrenene fra stammevilli, er frie (terminale) villi, og gjennom dem vil transporten av næringsstoffer gå. I fjerde uke er villi relativt primitive og barrieren som næringsstoffer må passere fra det intervilløse rom til kapillærer i villi består av (utenfra og inn): 1) syncytium 2) cytotrofoblast 3) bindevev 4) endotel. Men i begynnelsen av fjerde måned forsvinner cytotrofoblastcellerne og en del av bindevevet. Syncytiet og endotelet i karene er nå de eneste lag som skiller den maternale og den føtale sirkulasjonen. (12)

I de første ukene dekker villi hele overflaten av chorion. Etterhvert som graviditeten skrider frem, fortsetter villi ved den embryonale pol at utvikle seg og danner dermed chorion frondosum. Villi ved den aembryonale pol degenererer og i tredje måned er denne side helt glatt og kalles chorion laeve. (12)

Forskjellen mellom den embryonale og aembryonale pol avspeiles også i strukturen av decidua. Området over chorion frondosum består av decidua basalis som er et kompakt lag av store celler, deciduaceller som inneholder rikelige mengder lipider og glykogen. Dette lag er tett forbundet med chorion. Decidua over den aembryonale pol kalles decidua capsularis. Etterhvert som chorionhulen vokser, blir dette lag mer utspent og degenererer. Chorion laeve kommer som konsekvens av dette i kontakt med uterinveggen (decidua parietalis) på den motsatte side av uterus, og de to smelter sammen og dermed oblittereres lumen i uterus. Den eneste del av chorion som nå deltar i stoffutvekslingen er chorion frondosum som tilsammen med decidua basalis danner placenta. (12)

Figur 8.5



Fosterhinnene og deres relasjon til uterus. A. I slutten av annen måned. Merk plommesekken i chorionhulen mellom amnion og chorion. Ved den aembryonale pol er villi blitt borte. (chorion laeve) B. Slutten av tredje måned. Amnion og chorion er smeltet sammen, og uterincaviteten er oblitterert ved fusjon av chorion laeve og decidua parietalis. (12)

I fjerde og femte måned danner decidua et antall septa som vokser inn i det intervilløse rom uten å nå chorionplaten. Disse septa har en kjerne av maternalt vev, men overflaten er dekket med et lag av syncytium. Septa deler opp placenta i en mengde rom eller cotyledoner. Med veksten av fosteret og uterus følger også vekst av placenta. Overflatearealet økes parallelt med uterus og gjennom hele graviditeten dekker den mellom 15 og 30% av uterus indre flate. Ved termin er placenta oval med en diameter på 15 til 25 cm. Tykkelsen er omtrent 3 cm og den veier 500 til 600 gram. (12)

Aktuelt for denne oppgaven er hvordan placenta er festet til uterinveggen. Vi vet fra før at cytotrofoblastene penetrerer inn i syncytiotrofoblasten og danner villi. Men disse går ikke lengre enn til det dypeste lagret av decidua, unntatt inn i spiralarteriene. (se fysiologikapitlet) Når trofoblasten kommer i kontakt med extraplacentær, extracellulær matriks kan man finne oncofetal fibronectin. Fibronectin molekyler har et unikt glukopeptid domene og fester ekstravilløse trofoblaster og trofoblastkolumner til decidua i uterus. De fungerer som "et trofoblastisk klister". (10)

Målinger av intrauterint trykk i en relaksert fase viser et litt høyere trykk enn i peritonealhulen og utenfor kroppen. Dette kan bety at placenta er presset mot uterinveggen på grunn av trykkforskjellen. (10)

9. Placenta fysiologi.

Under det intrauterine livet fungerer placenta som gastrointestinalsistem, respirasjonssystem og som nyrer for fosteret. Dette betyr ikke at fostret ikke har disse organene, men helt enkelt at de ikke kan (og ikke trenger) fungere i det intrauterine miljøet. Næringsstoffer og O₂ diffunderer fra maternalt blod over den tynne placentabarrieren inn i føtalt blod, mens CO₂ og andre metabolske slaggprodukter diffunderer den andre veien. På den måten arbeider morens organer for fostret. (13) Utvekslingen av gasser, som O₂, CO₂ og CO skjer ved simpel diffusjon. Det gjør også vann, men her medvirker osmotiske krefter. (14) Det finnes flere spesifikke aminosyretransportører, disse reguleres etter fosterets behov. Glukose transporteres gjennom fasilitert diffusjon. Høymolekylære næringsstoffer som protein og lipider passerer derimot ikke i mengder av ernæringsmessig betydning. Disse stoffene må først nedbrytes i mors kropp for å komme fosteret til gode. Nedbrytningen foregår til dels i placenta. (14) Men det viktige proteinet, immunglobulinet, IgG, som er av vesentlig betydning når det gjelder å beskytte det nyfødte barnet mot infeksjoner, opptas ved pinocytose av syncytiotrofoblasten og transporteres til de føtale kapillærer. (12)

I tillegg til å fungere som et utvekslingsorgan, tror man at placenta har en viktig medvirkende funksjon i å hindre at fostret blir avstøtt av morens immunsystem. Man antar at den føtale delen av placenta produserer et enzym, indoleamine 2,3-dioksygenase (IDO), som ødelegger enzymet tryptofan. Tryptofan er en viktig faktor i aktiveringen av maternale T-celler, immuncellene som har jobben å ødelegge fremmede celler. Således, gjennom placenta, forsvaret fostret seg mot avstøtning fra moren. (13) En annen mulig mekanisme kan være at trofoblastene ikke har de vanlige vevsantigenene, men en trofoblastspesifikk variant (HLA-G) Denne stimulerer dreperceller i livmoren til å produsere cytokiner, som er immunhemmende og dermed bidrar til at trofoblasten unngår angrep fra morens immunsystem. (14) Dette er i motsetning til hva Haram, Bjørge og Guttut skriver i en artikkel i tidsskriftet (2000): Syncytiotrofoblast mangler klasse I- og klasse II-HLA og er dermed også utsatt for angrep fra naturlige dreperceller. (15)

Placenta har nok en viktig funksjon, den er et temporært endokrint organ under svangerskapet. De viktigste hormonene placenta produserer er humant chorion gonadotropin (hCG), østrogen og progesteron. hCG er et av de første hormonene som placenta secernerer. hCG opprettholder corpus luteum og dermed dets produksjon av østrogen og progesteron. Det stimulerer også sekresjon av testosteron i testikkelen hos XY embryoer. Etter cirka 10 uker synker hCG produksjonen drastisk til et lavt nivå, der det fortsetter å være resten av graviditeten. Dette resulterer i at corpus luteum tørker inn. Placenta produserer nå nok av østrogen og progesteron selv. Østrogen stimulerer veksten av myometriet og øker dermed den uterine styrken før fødselen. Progesteron supplerer uterine kontraksjoner for å skape et rolig miljø for fostret. Progesteron stimulerer også til dannelsen av en cervical slimplugg som hjelper til å hindre smitte.

I tillegg produserer placenta humant chorion somatomammotropin som hjelper til å forberede brystkjertlene for laktasjon. Man antar at dette hormonet også reduserer den maternale forbruket av glukose og hjelper til å nedbryte lagret fett slik at det blir mer glukose og frie fettsyrer som kan shutes til fostret. (13)

Et annet hormon som produseres av placenta er relaxin. Det mykner opp cervix som forberedelse på cervixdilatasjonen ved fødselen. Det mykner også bindevevet i bekkenet som forberedelse til fødselen. (13)

9.1 Sirkulasjon

Grenene av a.uterina penetrerer de laterale delene av uterinveggen på skrå. Når de penetrerer endometriet går det av en gren som forsyner stratum basale, den såkalte basalarterien.

Arteriene som fortsetter kalles spiralarterier og forsyner stratum functionalis. (16)

I første trimester invaderer cytotrofoblaster veggene i spiralarteriene. Karveggen med elastisk vev og muskulatur nedbrytes i deciduadelen. Muskulaturen omdannes til en masse som inneholder fibrin. Endotelcellene erstattes av trofoblastceller, som fungerer som et slags endotel. Tidlig i andre trimester når invasjonen myometriesegmentet av spiralarteriene. De normale morfologiske endringene fører til at kartonus avtar og lumen utvides. I tillegg til en direkte kardilaterende effekt av nitrogenoksid (NO) som produseres lokalt, fører en interaksjon mellom NO og superoksid til produksjon av en kardilaterende substans som utvider blodkarene ytterligere. Sluttresultatet er et lavtrykks- arteriesystem som gir betydelig økt blodforsyning til fosteret. De utvidede spiralarteriene er ikke i stand til å reagere på vasoaktive substanser. (15)

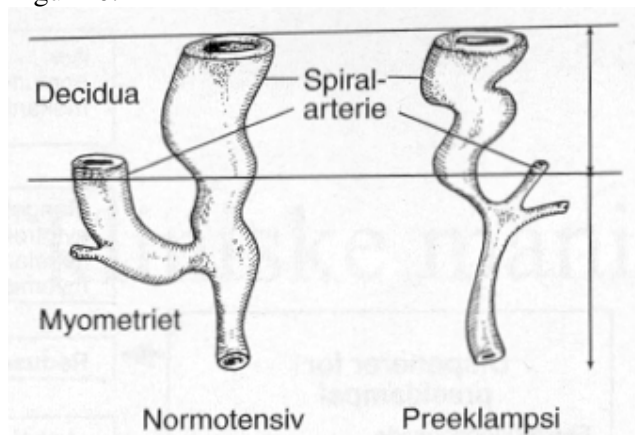
Spiralarteriene går gjennom basalplaten og tømmer seg i det intervilløse rom. Der bader de tallrike små villi i oksygenert blod som siden flyter tilbake mot decidua hvor det tas opp i de endometrielle vener.

Den fullt utviklede placenta inneholder omkring 150ml blod som skiftes ut tre til fire ganger per minutt. Det skjer ikke utveksling i alle villi, men kun der hvor de føtale kar er i tett kontakt med den overliggende syncytiale membranen. (12)

10. Patologi.

Det er ingen enhetlig teori om hvorfor morkakeløsning oppstår. Det er foreslått blødning av både venøst og arterielt utgangspunkt. (4) Plasseringen av hematomet er påvist med ultralyd, der det viser at det ligger mest hyppig subkorionalt (81%), det vil si mellom myometriet og placentamembranerne. Retroplacentære (mellom placenta og myometriet) hematomer påvises i cirka 16% av tilfellene og er hyppigst i andre del av graviditeten. Preplacentære (mellom placenta og amnionvæsken) hematomer påvises sjeldent. (3) Den vanligste patologiske hypotesen er at en blødning gir retroplacentært hematom med disseksjon. Det skjer en ruptur av en maternal decidual arteriole, som er svekket fordi den normale morfologiske forandringen ikke har skjedd som den skal, akkurat som ved preeklampsi. (2,17) Trofoblasten har ikke invaderert myometriedelen av spiralarteriene, det har dermed ikke blitt fysiologisk dilatasjon av spiralarteriene. Den glatte muskulatur i medialaget er da hyperplastisk. Volumet av spiralarteriene, særlig i myometriedelen, reduseres. Som følge av redusert blodtilførsel kan det da oppstå lokal eller diffus hypoksi i placenta. (15)

Figur 10.1



Til venstre på figuren sees normal spiralarterie. Til høyre sees spiralarterie som følge av manglende trofoblastinvasjon i myometriedelen. Arteriene blir trangere og perfusjonen redusert. (15)

En slik blødning resulterer i at decidua deles, det etterlates et tynt lag som er adherent til myometriet. Etterhvert som hematomet vokser splittes placenta mer og mer. Iblant stopper prosessen av seg selv og har ingen konsekvenser for graviditeten. Men ofte fortsetter blødningen, og blod under trykk velger veien med minst motstand. Dersom blødningen begynner i midten av placenta så kan den dissikere seg gjennom decidua og ennå videre gjennom myometriet og helt igjennom til peritonealhulen. Dette kalles for apoplexia uteroplacentaris eller Couvelaires uterus. (2)

Men retroplacentære hematom finnes ikke bare i svangerskap som er kompliserte av preeklampsi, de oppstår også hos pasienter der spiralarteriene er helt normale. (17) Hos pasienter med klinikk som tyder på AP har kun 30% retroplacentært hematom og av de som har påvist retroplacentært hematom har kun 35% klinikk som AP. (17) Det har derfor vært foreslått at vasospasme kan være en årsak til AP. (17,5) En annen hypotese går ut på at blødningen kan komme fra en vene, men noen mer forklaring om den patologiske mekanismen er ikke gitt. (4,18)

Naeye et al. (1977) fant at de to lesjonene i placenta som er mest assosierte til AP er nekrose i decidua basalis og store placentære infarkter. Noen av infarkterne var gamle men de fleste var nye. Han mener at i de fleste tilfeller fungerer infarkter som et utgangspunkt for disseksjonen, mens andre infarkter antakelig er sekundære til delingen, fordi det infarserte området har mistet kontakt med det oksygenrike maternale blodet. Infarktene var vanligst i fødsler rett før termin, en indikasjon på at de trolig var årsak til, mer enn konsekvens av AP. (19) Dette er noe som Fox er uenig i, da han mener at mindre infarkter er en vanlig lesjon og ikke har noen klinisk signifikans. Bare infarkter som rammer 15-20% av placenta er av betydning. Slike infarkter tyder på at det må være utbredt trombose i morens kar og dette skulle ikke oppstå i et normalt kartere. Store placenta infarkter er synlig tegn på et sykt kartere og på en dårlig maternal uteroplacentær sirkulasjon. Han mener dermed at infarktene er konsekvensen og ikke årsaken til AP. (17)

Andre lesjoner som har vist seg å ha sammenheng med placentær dysfunksjon er perivaskulær inflammasjon, myointimal hyperplasi, myocyt hypertrofi og fibrinoid nekrose/akutt aterose. Som en felles betegnelse er disse kalt for maternal vaskulopati. (4)

Figur 10.2

Maternal vaskulopati. Lesjoner i de uteroplacentale arteriene som er assosiert med placenta dysfunksjon.

Type

- | | |
|------------------------------|---|
| 1) Perivaskulær inflammasjon | |
| 2) Myointimal hyperplasi | Hyperplastisk decidual vaskulopati |
| 3) Myocyt hypertrofi | |
| 4) Akutt aterose i karveggen | Fibrinoid nekrose og makrofag infiltrasjon i karveggen. |

(4)

Akutt aterose er en idiopatisk lesjon som består av to ting: endovaskulære trofoblaster har mislykkes med å gjøre de normale fysiologiske forandringer i spiralarterienes decidualdel, og dessuten degenerative fenomen i det maternale vaskulære treet distalt for dette. Endringene inkluderer intima proliferasjon og ødem, med eller uten skumceller, og degenerative endringer i karveggen som vanligvis er assosiert med økt eosinofili. (20) Disse lesjonerne kan delvis okkludere lumen og kan føre til trombose, infarkter og ruptur av kar som dermed fører til retroplacentært hematom. (10)

En annen lesjon i placenta som har blitt knyttet til AP er membran hemosiderin. Dette er definert som krystallinske guldbrunne pigmenter som er diffust distribuert i placentamembranen. Dette antas å reflektere kronisk AP, en smertefri prosess der enten primære defekter i implanteringen eller sekundære hendelser fører til gjentatte episoder med delvis placentalløsning. Redline et al. (1994) mener det er en sterk sammenheng mellom membran hemosiderin og en klinikk med kronisk vaginal blødning. (21) De fremviser dog ikke data på dette så man kan ikke slå fast gyldigheten av dette.

Andre lesjoner som anses å være sekundært til maternal vaskulopati eller sirkulatoriske forstyrrelser er villusinfarkt, økt syncytiell knotting, og muligens økt inter- eller perivillus fibrin avleiring. (4)

Vaskulære lesjoner i decidua som akutt aterosese sees også hos pasienter med autoimmune sykdommer som for eksempel systemisk lupus erytematose (SLE). Det er også en slående likhet mellom akutt aterosese i decidua og nyretransplantasjon ateropati. Derfor har det vært foreslått at en immunologisk komponent kan være aktuelt. (4)

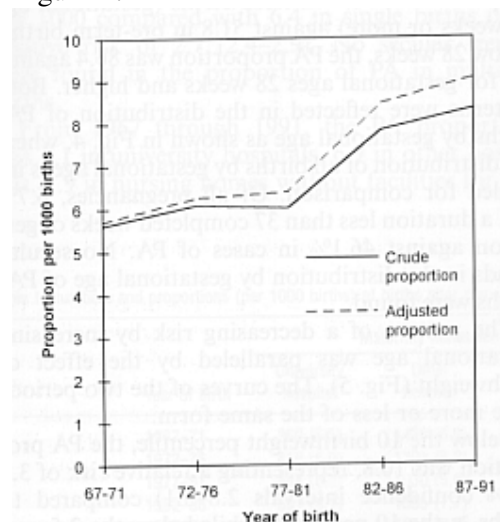
I kontrast til de litt mer moderne hypotesene foreslo Mengert et al. (1953) at kompresjon av vena cava inferior kan separere placenta fra uterinveggen. (10,20) Etter manuell kompresjon av vena cava inferior under keisersnitt hos to pasienter, så fant man at placenta hadde løsnet i tillegg til store mengder mørkt blod. AP kunne også fremkalles hos hunder ved at man ligerte vena cava under nivået for nyrearteriene. Det er vel kjent at den gravide livmoren kan komprimere vena cava inferior og det venøse trykket kan øke til 35 mmHg. Man anså det som mulig at et slikt trykk kan utvide det intervilløse rommet og forårsake ruptur blant trofoblasterne. Man anbefalte derfor at unngå det "supine hypotensive syndromet". (10) Dette tilbakevises av Stone et al. (1968) som ikke observerte AP hos kvinner der vena cava inferior ble ligert og konkluderte med at kompresjon av vena cava inferior ikke er viktig for utvikling av AP. (4)

11. Insidens og fordeling etter svangerskapslengde.

Cirka 1% av alle graviditeter kompliseres av AP. I litteraturen varierer forekomsten av AP fra 2 til 27 per 1000 fødsler. (1,2,4,8,22,23,24,25,26) Denne store variasjonen kan forklares med varierende definisjoner for AP, unøyaktighet i diagnosesetting og forskjeller i den demografiske sammensetningen i de ulike populasjonene.

I Norge var det 6.6 AP per 1000 fødsler i årene 1967-1991, varierende fra 5.3 i 1971 til 9.1 i 1990. Andelen AP var økende fra 1967 til 1991 ved alle svangerskapslengder. Dette på tross av økende andel forløsninger ved keisersnitt som antakelig forhindrer noen tilfeller av AP. (22)

Figur 11.1



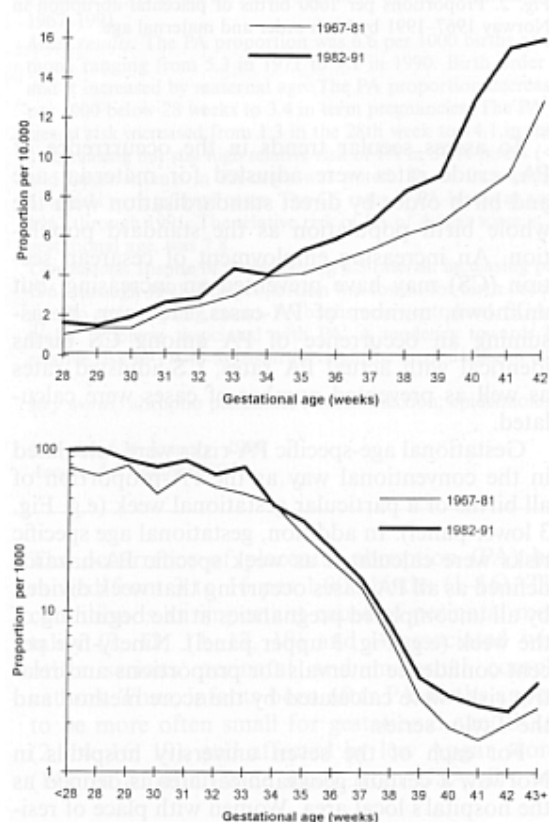
Direkte forekomst og justert* forekomst av AP per 1000 fødsler per år i Norge 1967-1991. (* Justert for keisersnitt, fødselsnummer og maternal alder) (22)

I Sverige var den totale insidensen av AP 4.4 per 1000 fødsler i perioden 1973-1981. (23)

For flerlinge fødsler var andelen AP 17.0 per 1000 (Norge 1967-1991), til sammenligning 6.4 i fødsler med ett barn. Dette gir OR på 2.7 (95% KI 2.4-2.9). (22)

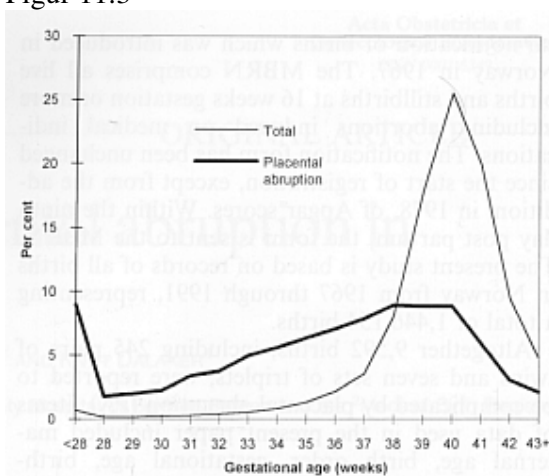
Andelen AP var 3.4 per 1000 ved fødsel til termin (svangerskapslengde 37 uker eller mer) mot 51.8 for premature fødsler. Mens derimot AP andelen beregnet som "hazard", det vil si andelen AP fødsler som skjer i en spesiell uke per 10 000 ikke fullførte svangerskap ved begynnelsen av uken, som representerer risikoen til individet, økte med svangerskapslengden. (22)

Figur 11.2



AP i Norge 1967-1991 fordelt etter svangerskapslengde. Ukespesifikk "hazard" per 10 000 ennå ikke fødte (øverst) og fordelt per 1000 fødsler som skjer i en spesiell uke. (nederst) (22)

Figur 11.3



Fødsler i Norge 1967-1991, totalt og ved fødsler komplisert av AP, fordelt etter svangerskapslengde. (22)

12. Gjentakelsesrisiko for AP.

Gjentakelsesrisikoen for abruptio placentae er relativt høy. I ulike studier varierer gjentakelsesrisikoen i påfølgende svangerskap fra 31 til 178 per 1000, og OR varierer mellom 5 og 45. (23,26,27)

I den norske studien var gjentakelsesrisikoen i det umiddelbart påfølgende svangerskapet 44 per 1000 (95% KI 38.7-50.1) med en OR på 7.1 (95% KI 6.1-8.1). Blant kvinner i risiko for en tredje AP i studieperioden, fikk 10 av 52 denne komplikasjonen, dette tilsvarer 192 per 1000 (95%KI 108.0-319.0) med en OR for gjentakelse på 36.5 (95% KI 21.2-62.7). (27) I en kohort basert studie fra Sverige var gjentakelsesrisikoen 45 per 1000, som var ti ganger høyere enn den generelle forekomsten. (23)

13. Svangerskapsfrekvens etter AP.

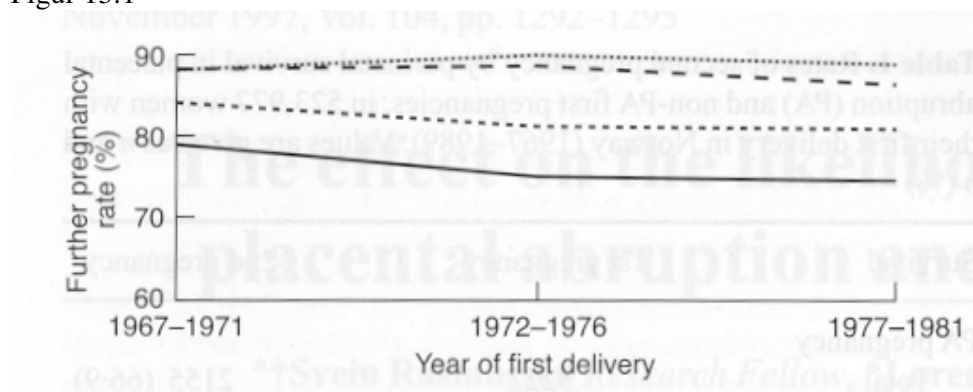
En fødsel med komplikasjoner og uønsket utfall kan påvirke ønsket om å gjennomgå flere svangerskap. Et perinatal dødsfall kan øke sjansen for at en kvinne gjennomgår flere graviditeter for å oppnå den ønskede familiestørrelsen.

Kvinner med uheldige svangerskapsutfall, som perinatal død, kan derfor være overrepresentert blant kvinner med mange fødsler og slik øke gjentakelsesraten for AP. På den annen side kan alvorlige obstetriske komplikasjoner slik som AP uten perinatal død gjøre at kvinner avstår fra ytterligere svangerskap. (27)

I en kohort studie basert på Norsk fødselsregister fra 1967 til 1989 undersøkte Rasmussen et al. (1997) om sannsynligheten for flere svangerskap etter AP ble påvirket av perinatal overlevelse:

Etter AP med perinatal overlevelse i første fødsel hadde 59% av kvinnene flere fødsler, sammenlignet med 71% av kvinnene uten AP og med perinatal overlevelse. Ved perinatal død i første fødsel, var sannsynligheten for flere svangerskap henholdsvis 83% og 85%. I løpet av studieperioden sank svangerskapsraten etter perinatal overlevelse med cirka 5% etter både AP og ikke AP. Ved perinatal død var det ingen slik signifikant trend. (27)

Figur 13.1



Andelen påfølgende svangerskap etter AP og non-AP i første fødsel sammenlignet etter perinatal overlevelse og årstall for første fødsel i Norge 1967-1991. = non-AP død; ----- = AP død; --- = non-AP levende; _____ = AP levende. (27)

Sannsynligheten for at en kvinne kommer til å få flere graviditeter etter en AP, på samme måte som etter en fødsel uten AP, er høyst avhengig av perinatal overlevelse. Sannsynligheten for at kvinnene ble annengangs fødende var 10% til 20% høyere etter perinatal død sammenlignet med overlevelse. Men ved perinatal overlevelse var sannsynligheten for nok et svangerskap mer enn 10% lavere etter svangerskap med AP enn etter de uten AP. Denne reduksjonen i påfølgende fødsler hos kvinner som har opplevd AP der barnet har overlevd, kan skyldes traumatiske fødsels opplevelser i forbindelse med AP. Denne forskjellen som var høyst signifikant og konstant gjennom hele studie perioden, indikerer muligens at mer enn 10% av kvinnene som opplever AP uten perinatal død ikke får den familiestørrelsen de egentlig ønsker seg. (27)

14. Risikofaktorer og årsaker.

Placentaløsning skjer oftest uventet og uten påviselig årsak, men en rekke forhold er assosiert med eller kan forårsake en AP. (28) Flere etiologiske faktorer har blitt foreslått. Det finnes tallrike underliggende vaskulære skader i decidua eller placenta som kan forårsake AP, og dette kan muligens forklare en heterogen etiologi. Sammenhengen mellom AP og intrauterin veksthemming, svangerskapsutløst hypertensjon, kronisk hypertensjon og tidligere infertilitets problemer kan indikere forstyrrelser i det føto-maternale forholdet. (4)

14.1 - I det aktuelle svangerskapet

Traumer

Nelson (1968) rapporterte at i 4.4% av AP tilfellene kunne det antas at traume hadde mer eller mindre direkte forbindelse med AP. Mer nylig rapporterte Pearlman et al. (1990) at 1-5% av tilfeller med minimale abdominale traumer og 20-50% av store abdominale traumer kompliseres av AP. (4) I denne forbindelse har risiko for skade ved bruk av bilbelte vært diskutert. Selv om bilbeltet presses mot uterus ved en kollisjon gir det så stor beskyttelse mot andre alvorlige skader at gravide anbefales å bruke bilbelte. (28)

Truende abort

South & Naldrett (1973) rapporterte en sammenheng mellom truende abort og AP senere i svangerskapet. I samsvar med dette fant Eriksen et al. (1991) at vaginalblødning i første og andre trimester er assosiert med AP senere i svangerskapet. (4)

Intrauterin veksthemming/SGA

Rasmussen et al. (1996) fant at kvinner som fødte barn som var under 10-percentilen for fødselsvekt hadde en relativ risiko på 3.0 (95% KI 2.8-3.1) for AP sammenlignet med kvinner som fødte non-SGA barn. (22) Dette er i god overensstemmelse med en rekke andre studier. (1,4)

Røyking er assosiert med både AP og SGA. Voigt et al. (1990) rapporterte om samme sammenheng mellom AP og SGA hos røykere og ikke røykere. Hele tilleggs risikoen for AP ved SGA svangerskap kan derfor antakelig ikke føres tilbake på røyking. (4)

Preeklampsi

Preeklampsi er assosiert med AP, dette er rapportert i mange studier. (4) I en meta-analyse rapporterte Ananth et al. (1996) en pooled OR på 1.81 (95% KI 1.62-2.02) (26). Kramer et al. (1997) fant i en sykehus basert kohort studie OR for AP ved preeklampsi på 2.05 (95% KI 1.39-3.04) og til sammenligning fant de i samme studie ved svangerskapsutløst hypertensjon uten albuminuri OR 1.57 (95% KI 1.00, 2.46). (1)

Dette til tross for at røyking, som også er en risikofaktor for AP er negativt korrelert med preeklampsi. Mortensen et al. (2001) rapporterte i overensstemmelse med tidligere studier, at røykere har lavere forekomst av preeklampsi, OR 0.55 (95% KI 0.46-0.66). (29)

PROM og chorioamnionitt

En rekke studier rapporterer at PROM er assosiert med økt risiko for AP. (4) I en meta-analyse, Ananth et al. (1996), var pooled OR 3.05 (95% KI 2.16-4.32). (26) En prospektiv sykehus studie, Kramer et al. (1997), rapporterte OR på 2.38 (95% KI 1.55-3.65) for 24 timer eller mer PROM. (1) Men PROM på samme måte som AP skjer ofte før termin, uten justering for svangerskapslengde vil derfor den økte risikoen for AP forbundet med PROM antakelig bli overestimert. De fleste studier på sammenheng mellom AP og PROM har sammenlignet

risikoen for AP ved PROM med risikoen i den generelle populasjonen uavhengig av svangerskapslengde eller uten kontroll gruppe. Spinillo et al. (1994) derimot ekskluderte fødsler til termin og fant da kun marginalt økt risiko for AP assosiert med PROM. (4)

Selv om inflammatoriske lesjoner i placenta og fosterhinner er assosiert med økt risiko for PROM, konkluderte Vintzileos et al. (1987) med at infeksjon ikke synes å være involvert i mekanismen for hvordan PROM disponerer for AP. Pritchard et al. (1970) og Nelson et al. (1986) forslo at det er den plutselige dekompresjonen av uterus ved kraftig fostervannsavgang og derav følgende reduksjon i volumet til uterus som fører til AP. (4,26)

Kramer et al. (1997) fant sammenheng mellom AP og histologisk chorioamnionitt, OR 2.50 (95% KI 1.58-3.98). (1) Også andre har rapportert om en slik sammenheng (Darby et al. 1989, Rana et al. 1999 (30)). Men noe kausalt forhold mellom chorioamnionitt og AP er spekulativt; chorioamnionitt kan komme før AP, AP kan komme før chorioamnionitt eller AP og chorioamnionitt kan ha felles årsak. (4)

Arias et al. (1993, 1997) fant økt mengde vaskulære lesjoner i placenta hos kvinner med PROM, antagelig et resultat av inadekvat trofoblast invasjon tidlig i graviditeten. Slike lesjoner finnes også ved tilstander som svangerskapsutløst hypertensjon, idiopatisk preterm fødsel og intrauterin vekstretardasjon. Disse tilstandene og PROM kan, idet minste hos noen kvinner, ha en felles etiologisk faktor. (4)

Flerlingesvangenskap

Rasmussen et al. (1996) fant at andelen AP ved multiple fødsler var 17.0 per 1000. (22) Dette gir en relativ risiko på 2.7 (95% KI 2.4-2.9), og er i overensstemmelse med tidligere studier. Ingen studier har gitt noe direkte forklaring på den økte risikoen. Men det er velkjent at flerlingesvangenskap er assosiert med vekstretardasjon og polyhydramnios. Pritchard et al. (1970) foreslo at plutselig dekompresjon ved massiv vannavgang kan føre til AP. Den økte risikoen for AP ved flerlingesvangenskap passer derfor med en mekanisme som innbefatter placenta dysfunksjon og uterin dekompresjon. (4)

Guttefoster

Flere studier har rapportert om en økt risiko for AP ved mannlig foster. (4) Kramer et al. (1997) rapporterte OR 1.38 (95% KI 1.12-1.70). (1) Tilsvarende fant Kåregård et al. (1986) i Sverige, gutt/jente ratio for fostre som gjennomgikk AP var 1.23, mens kjønnskvoienten for alle nyfødte i Sverige fra 1973 til 1981 var 1.06. (23) Årsaken til dette forholdet er ikke kjent, og forfatterne har spekulert lite over mulige mekanismer for denne sammenhengen. (1,4,23)

Kongenitale malformasjoner

Kåregård et al. (1986) rapporterte at i 97 av 2391 (4.1%) tilfeller av AP i indeks gruppen, hadde barna signifikante kongenitale malformasjoner. (23) Et lignende høyt antall (3.5%) ble funnet i hele studien på 3959 barn, dette er dobbelt så mange som forventet. Lignende resultater er også blitt rapportert tidligere (Paterson 1979, Hibbard & Jeffcoate 1966) begge med 3.1% malformasjoner assosiert med AP. Hibbards referanse rate var 1.3% den samme som Lunan (1973) som fant 4.4% malformasjoner assosiert med AP. Kåregård et al. fant at blant barn født i senere svangerskap etter svangerskap med AP var insidensen av signifikante kongenitale malformasjoner 1.4%. Dette peker i retning av at den økte forekomsten var assosiert med AP og ikke med de bestemte kvinnene. (23)

En del studier har rapportert om økt forekomst av malformasjoner i sentralnervesystemet (Hibbard & Jeffcoat 1966, Lunan 1973, Knab 1978, Paterson 1979) eller kardiovaskulære defekter (Raymond & Mills) hos AP barn. (4)

Kyrklund–Blomberg et al. (2001) fant at AP var assosiert med medfødte hjertefeil. Men ved videre analyse med inndeling av de ulike medfødte hjertefeil, fant de ved AP kun øket risiko for persisterende ductus arteriosus ved asfyksi og blant preterme fødsler, og disse komplikasjonene har økt frekvens ved AP. (31)

Kort navlesnor

Det har vært spekulert i at uvanlig kort navlesnor muligens kan forårsake AP. Pritchard et al. (1970) rapporterte et enkelt tilfelle. Men en sammenheng mellom AP og kort navlesnor har ikke blitt bekreftet. (4) Dette synes vi var overraskende siden kort navlesnor ofte er med som et kjent årsaksforhold i lærebøker.

Kompresjon av vena cava inferior

Kompresjon av vena cava inferior har vært foreslått som en årsak til AP. Men Stone et al. (1968) observerte ikke AP hos kvinner der vena cava inferior ble ligert og konkluderte med at kompresjon av vena cava inferior ikke er viktig for utvikling av AP. (4)

Fostervannsprøve

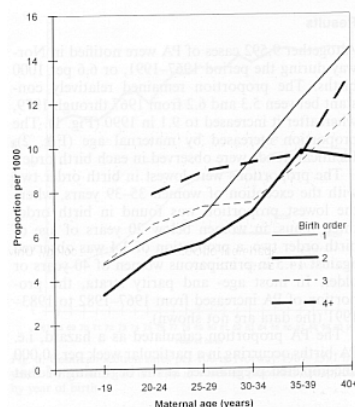
Det har blitt rapportert at amniocentese i andre trimester øker risikoen for AP, men i et randomisert kontrollert forsøk (Tabor et al. 1986), ble denne sammenhengen ikke bekreftet. (4)

14.2 - Tilstede hos mor før svangerskapet.

Morsalder og nummer i fødselsrekken

Kåregaard og Gennser (1986) fant høyest andel AP på begge ender av skalaen for maternal alder og en økning med fødselsnummer. (23) Rasmussen et al. (1996) fant i sin studie fra Norge 1967-1991 økende insidens av AP med økende maternal alder og lavest i andre fødsel. (22)

Figur 14.1



Forekomst av AP per 1000 fødsler i Norge 1967-1991 etter fødselsnummer og maternal alder. (22)

En mulig forklaring på alders effekten er minsket placenta perfusjon eller placenta dysfunksjon med alderen forårsaket av flere degenerative forandringer i uterine og uteroplacentære arterier. (Green-Thomson 1982, Naeye 1983) I en del eldre primipara kvinner kan fødselen komme etter en periode med ufrivillig infertilitet eller aborter. Nedsatt reproduksjon med opphopning av tidlige aborter er assosiert med faktorer som kan forårsake nedsatt placenta perfusjon slik som sigarett røyking og myoma uteri. (4)

Sosiale faktorer

AP har vært forbundet med lavere sosio-økonomiske grupper. Eriksen et al. (1991) observerte at yrker med mye ståing eller gåing var assosiert med AP. (4) Kramer et al. (1997) fant økt risiko for AP hos ugifte gravide, OR 1.50 (95% KI 1.13-1.98). (1) Utdannelsesnivå og ekteskapsstatus er viktige determinanter for perinatalt resultat og er assosiert med AP. (4)

Etnisitet

Rathore & McMahon (2001) fant sammenheng mellom etnisitet og forekomst av AP i en kohortstudie (n=807 759) i North Carolina. Svarte kvinner hadde høyest forekomst av AP (0.79% svarte, 0.68% hvite, 0.56% annen etnisitet, P= 0.001). De fant ingen slik sammenheng mellom etnisitet og forekomst av placenta previa (0.43% svarte, 0.43% hvite, 0.40% annen etnisitet). (32)

Det var stor forskjell på kvinnene i de ulike etniske gruppene. Svarte kvinner var oftere ugifte ved fødselen og de var de yngste mødrene, mens kvinner fra andre minoritets grupper hadde lavest utdanningsnivå. Svarte kvinner hadde markert forskjellig svangerskapsforløp, inkludert lavere svangerskapsalder, lavere vektøkning under svangerskapet og høyere graviditet og paritet enn hvite og etniske minoriteter. Svarte gravide hadde også høyere forekomst av spesifikk svangerskapskomorbiditet, inkludert maternal anemi, hemoglobinopati, akutte og kroniske lungelidelser, eklampsi og PROM.

Maternal etnisitet forble assosiert med AP etter multivariabel analyse, men i motsatt retning. Svarte kvinner hadde nå lavere risiko for AP, OR 0.76 (95% KI 0.70-0.82). Kvinner fra andre etniske minoriteter hadde også lavere risiko for AP enn hvite kvinner etter multivariabel analyse, OR 0.76 (95% KI 0.67-87).

Spørsmålet om etnisitet er en uavhengig risikofaktor for AP eller om det er et samlet mål på andre umålte kovariabler er ikke løst med denne studien. Denne studien har en rekke begrensninger. Risikofaktorer som er innbefattet i multivariant analysen kan ha blitt innrapportert unøyaktig. Mange mulige kovariabler er det ikke justert for i denne studien, inkludert kokain misbruk i svangerskapet, placenta dysfunksjon og sosioøkonomisk status. (23) Dessuten er det ikke tatt hensyn til mulige kulturelle forskjeller i selvrapportering av helsetilstand og livsstilsfaktorer mellom de ulike etniske gruppene.

Figur 14.2

Table 3. Odds of Intrapartum Hemorrhage

	Any hemorrhage	Placental abruption	Placenta previa	Unspecified hemorrhage
Unadjusted				
White	Referent	Referent	Referent	Referent
Black	1.03 (0.99, 1.07)	1.17 (1.10, 1.24)	0.98 (0.91, 1.06)	0.90 (0.85, 0.95)
Other	0.90 (0.84, 0.98)	0.83 (0.74, 0.93)	0.92 (0.80, 1.06)	0.99 (0.86, 1.14)
Adjusted*				
White	Referent	Referent	Referent	Referent
Black	0.80 (0.76, 0.85)	0.76 (0.70, 0.82)	0.89 (0.81, 0.98)	0.84 (0.76, 0.92)
Other	0.91 (0.84, 1.00)	0.76 (0.67, 0.87)	1.06 (0.91, 1.24)	1.02 (0.88, 1.19)

Unadjusted and adjusted data are presented as odds ratios (OR) (95% confidence intervals) for the odds of intrapartum hemorrhage among black, and other race mothers compared to white mothers.

* Multiple logistic regression analyses adjusted for maternal age, gravidity, prior pregnancy terminations, gestational age, pregnancy interval, weight gain during pregnancy, maternal use of alcohol during pregnancy, maternal use of cigarettes during pregnancy, level of prenatal care, education, marital status, and pregnancy complications, including anemia, cardiovascular comorbidities, acute or chronic respiratory disease, gestational diabetes, hemoglobinopathy, renal disease, premature rupture of membranes, eclampsia, pregnancy-induced hypertension, and uterine bleeding earlier in pregnancy.

(23)

Obstetrisk anamnese

Tidligere gjennomgått AP er en sterk risikofaktor for AP i senere svangerskap, (se kapittel 12 gjentakelsesrisiko for AP). I tillegg til AP gir også preterm fødsel, SGA og svangerskapsutløst hypertensjon i tidligere svangerskap, selv uten gjentakelse av disse tilstandene i nye svangerskap, øket risiko for AP. Det samme er også tilfelle omvendt; AP er assosiert med øket risiko for svangerskapsutløst hypertensjon, preterm fødsel, SGA så vel som AP i senere svangerskap. (4)

Rasmussen et al. (1999) fant at kvinner med anamnese på preterm fødsel og SGA i den umiddelbart foregående fødselen, med fødsel av AGA barn i nåværende/gjeldende svangerskap, har en 3.2 ganger øket risiko for AP (95% KI 2.3-4.5).

Etter justering for SGA og preterm fødsel i den umiddelbart foregående fødselen, gjensto ikke perinatal død i foregående fødsel som uavhengig risikofaktor for AP i påfølgende fødsel. (33) Lettieri et al. (1993) fant morfologisk evidens for at opp til 50% av idiopatiske preterme fødsler kunne anses for å være subkliniske eller kliniske AP. Udiagnostisert AP kan muligens til en viss grad forklare den økte risikoen for AP etter en preterm fødsel. (33)

Rasmussen et al. (1999) fant at gravide som hadde svangerskapsutløst hypertensjon i det foregående svangerskapet men ikke i det pågående svangerskapet hadde justert OR for AP på 1.4 (95% KI 1.2-1.7). Ved svangerskapsutløst hypertensjon i gjeldende svangerskap var justert OR for AP omkring 2. (33)

Keisersnitt ga en økt risiko for AP på 40% i neste fødsel. (33) Etter justering for preterm fødsel og SGA i den foregående fødselen og utdannelse, nummer i fødselsrekken og mors alder i gjeldende fødsel, var OR for AP 1.39 (95% KI 1.22-1.60).

Tilsvarende tall fant Lydon-Rochelle et al. (2001) i en studie basert på Washington state birth events record database 1987-1996. (34) Kvinner med keisersnitt i sin første fødsel hadde 30% øket risiko for AP i andre fødsel sammenlignet med kvinner som hadde født vaginalt første gang, OR 1.3 (95% KI 1.1-1.5). (34)

Et arr i uterus som er nær en anteriort implantert placenta kan forårsake nedsatt placenta perfusjon. En plausibel forklaring blir da at blodgjennomstrømningen i det intervilløse rommet blir nedsatt og at det derfor er økt risiko for AP. (33,34)

Svangerskapsintervall på mindre enn 6 måneder og mer enn 3.4 år er assosiert med øket risiko for AP. Ved mindre enn 6 måneder mellom svangerskapene var justert OR for AP 1.27 (95% KI 1.04-1.56), ved mer enn 4 års intervall var justert OR 1.50 (95% KI 1.30-1.74). (4,33)

Uterine tumores

Rice et al. (1989) rapporterte at AP oppsto hos 57% av pasientene med myoma uteri plassert retroplacentært. Fosteret døde hos 50% av disse pasientene. Forsman (1976) rapporterte at blodgjennomstrømningen er nedsatt i myomer og antagelig i myometriet rundt. Den økte risikoen for AP assosiert med myomer kan derfor skyldes nedsatt perfusjon i placenta (Rice 1989). Men i senere studier har sammenhengen mellom AP og uterine tumores ikke latt seg reproducere (Davis et al. 1990, Pritchard et al. 1991). (4)

Kronisk hypertensjon og diabetes mellitus

Kronisk hypertensjon er forhøyet blodtrykk som er diagnostisert før svangerskapet og som vedvarer etter fødselen. Påvises hypertensjon før 21. svangerskapsuke, foreligger sannsynligvis kronisk hypertensjon. Kronisk hypertensjon kan i enkelte tilfeller være "maskert" i første halvdel av svangerskapet fordi det fysiologiske fall i blodtrykk også inntreffer hos disse pasientene. Tilstanden sees hos 1-2% av alle gravide. Ved kronisk hypertensjon er det økt risiko, 20-25 %, for såkalt "superimposed preeclampsia", det vil si hypertensjon, proteinuri og laboratorieforandringer forenlig med preeklampsi. (28)

Sammenheng mellom kronisk hypertensjon og AP er blitt rapportert i mange studier. En meta-analyse, Ananth et al. (1996), rapporterte pooled OR på 3.13 (95% KI 2.04-4.80). (26) Kramer et al. (1997) rapporterte OR 1.77 (95% KI 1.05-2.99). (1)

Rasmussen et al. (1999) fant at kronisk hypertensjon ga justert OR 1.38 (95% KI 1.03-1.86) for AP hos kvinner som ikke har født preterm eller SGA barn i foregående fødsel. (33)

Kvinner som har født preterm og/eller SGA barn tidligere og som har kronisk hypertensjon i nåværende svangerskap hadde en 2.3-5.7 øket risiko for AP. (33)

Gravide med diabetes har en velkjent økt hyppighet av polyhydramnion, preeklampsi, infeksjoner, LGA, men også SGA – særlig ved diabetiske senkomplikasjoner. (28)

Rasmussen et al. (1999) fant at gravide med diabetes mellitus har økt risiko for AP. Etter justering for hypertensjon, PROM, demografiske og sosio-økonomiske variabler ved gjeldende fødsel og keisersnitt ved tidligere fødsel, ble OR for AP forandret fra 2.38 (95% KI 1.56-3.63) til 1.72 (95% KI 1.12-2.64). De fant høyere OR for AP i svangerskap med diabetes for alle svangerskapslengder og både med og uten SGA. (33)

Den økte risikoen for AP ved kronisk hypertensjon eller diabetes hos gravide er ikke overraskende på bakgrunn av at disse tilstandene forårsaker generalisert vaskulopati som også involverer de uteroplacentære arteriene. Driscoll (1965) og Kitzmiller et al. (1981) beskrev lesjoner i uteroplacentære kar som fibrinoid nekrose og akutt aterosose hos pasienter med diabetes mellitus. Slike lesjoner i decidua er også beskrevet hos gravide med kronisk hypertensjon uten "superimposed preeclampsia" (Sheppard & Bonnar 1981, Kitzmiller et al. 1981). Fibrinoid nekrose og akutt aterosose er derfor ikke spesifikt for preeklampsi og intrauterin vekstretardasjon slik man først antok. (4)

Antifosforlipid antistoffer

Antifosforlipid antistoffer (lupus antikoagulant og anticardiolipin antistoff) er assosiert med fosterdød. Noen kvinner med fosterdød har serologisk, men ikke nødvendigvis kliniske bevis for bindevævssykdom. Rai & Regan (1997) rapporterte at antifosforlipider er assosiert med

AP. Det har vært mye interesse for lupus antikoagulant aktivitet som prediktor på fosterdød og trombose. Vaskulopati og infarkter i placenta og decidua er blitt funnet hos pasienter med SLE og hos pasienter uten SLE men med sirkulerende lupus antikoagulant. Dette kan også forklare økt risiko for AP forbundet med antifosforlipid antistoffer. (4)

14.3 – Livsstilsavhengige.

Sigarett røyking

Naeye et al. (1977) rapporterte økt forekomst av AP hos røykere tilsvarende en OR på 1.46. Forfatterne fant evidens for at ekstra decidual nekrose forårsaket av røyking kan tjene som utgangspunkt for løsning av placenta. Nikotins vasokonstriktive effekt eller det økte nivået av karboksyhemoglobin kan indusere vasospasme og dermed forårsake AP. Naeye (1978) fant også økt forekomst av chorioamnionitt hos røykere, som jo også er assosiert med AP. Senere har mange studier bekreftet den økte risikoen for AP forbundet med røyking (Voigt et al. 1990, Williams et al. 1991, Raymond & Mills 1993, Kramer et al. 1997 (1)). (4) I en meta-analyse fant Ananth et al. (1999) at røyking ga en 90% øket risiko for AP, OR 1.9 (95% KI 1.8-2.0) (25). Et dose-respons forhold har også vært rapportert, men på dette punkt er det uoverensstemmelse mellom studiene. (4)

Informasjon om røyking i graviditeten er i de ulike studiene kun basert på selvrapportering. Studiene er derfor trolig beheftet med signifikant underrapportering på bakgrunn av sosialt stigma assosiert med røyking særlig hos gravide. (1,4,25)

Kokain

Handler et al. (1991) rapporterte om mer enn fire ganger så stor risiko for AP hos kokain misbrukere. Mekanismen for økt risiko for AP antas å være redusert blodforsyning til placenta eller hypertensjon. (4)

Marihuana

Williams et al. (1991) rapporterte at bruk av marihuana i svangerskapet var en uavhengig risikofaktor for AP. Årsaken til den økte risikoen er ikke kjent. (4)

Maternal ernæring

Dårlig maternal ernæring er en kjent risikofaktor for SGA. Kramer et al. (1997) rapporterte en tendens til at kvinner med lav vekt i graviditeten eller liten vektøkning i løpet av svangerskapet har økt risiko for PA. (1,4)

Folinsyre, homocystein og MTHFR

Folinsyremangel ble foreslått som en hovedårsak til AP allerede på 1960-tallet, (Hibbard & Hibbard 1963, Hibbard 1964). (4). Denne teorien har blitt aktualisert igjen de senere årene i sammenheng med studier på homocystein og enzymet MTHFR. Ray & Laskin (1999) rapporterte at folatmangel er en fremstående risikofaktor for placenta løsning og infarkt. De beregnet en pooled OR på 25.9 (95% KI 0.9- 736.3) for AP ved folinsyremangel. (35) Den store spredningen på konfidensintervallet viser det faktum at disse studiene har for liten studiepopulasjon og ikke sier så mye.

Homocystein er et demethylert derivat av den essensielle aminosyren methionin. Folinsyre er kofaktor til et enzym, 5,10-methylentetrahydrofolat reduktase (MTHFR), som fasiliterer metabolismen av homocystein til methionin. Homocystein er en sensitiv markør for folinsyre status, på grunn av MTHFRs posisjon i methionin-homocystein syklusen. (35)

Homocystein er kjent som en uavhengig risikofaktor for vaskulær sykdom, fødselsdefekter som neuralrørs defekter og kongenital hjertefeil. (35)

Flere studier har funnet sammenheng mellom høye homocystein nivåer og AP. (Goddijn-Wessel et al. 1996, De Vries et al 1997, Owen et al. 1997, Steegers-Theunissen 1991) (4). Goddijn-Wessel et al. (1996) fant hyperhomocysteinemi i 26 av 84 (31.0%) nederlandske kvinner som hadde opplevd AP, placenta infarkt og føtal vekstretardasjon - alle i kombinasjon benevnt som placenta vaskulopati og i 9% av 46 kontroller. For fastende hyperhomocysteinemi over 97.5 percentilen var OR 4.8 (95% KI 1.2-21.5). Serum og erytrocytt folinsyre, vitamin B₁₂ og B₆ var signifikant lavere i studie gruppen sammenlignet med kontroll gruppen. (35)

Moderate doser av folinsyre og vitamin B₁₂ har vist seg å kunne senke plasma homocystein nivået betydelig, (særlig ved C677T mutasjon). (Clark et al. 1998, Malinow et al. 1997). (35)

Ulike mutasjoner i MTHFR er assosiert med hyperhomocysteinemi. En vanlig mutasjon i MTHFR fører til substitusjon fra cytosin til thymin på nucleotide 677 (C677T), den homozygote formen (TT genotype) resulterer i et termolabilt protein som har lavere enzymaktivitet assosiert med forhøyet total plasma homocystein konsentrasjon. (36) Mutasjonen C677T ble funnet hos 19/165 (12%) nederlandske kvinner med placenta vaskulopati og hos 7/139 (5%) tilsvarende/”matched” kontroller, dette gir OR 2.45 (95%KI: 1.00-6.02). (36) Andre studier derimot har ikke funnet noen slik sammenheng mellom MTHFR mutasjonen C677T og AP eller IUGR, (Gebhardt et al. 2001 (37), Chikosi et al. 1999). (37)

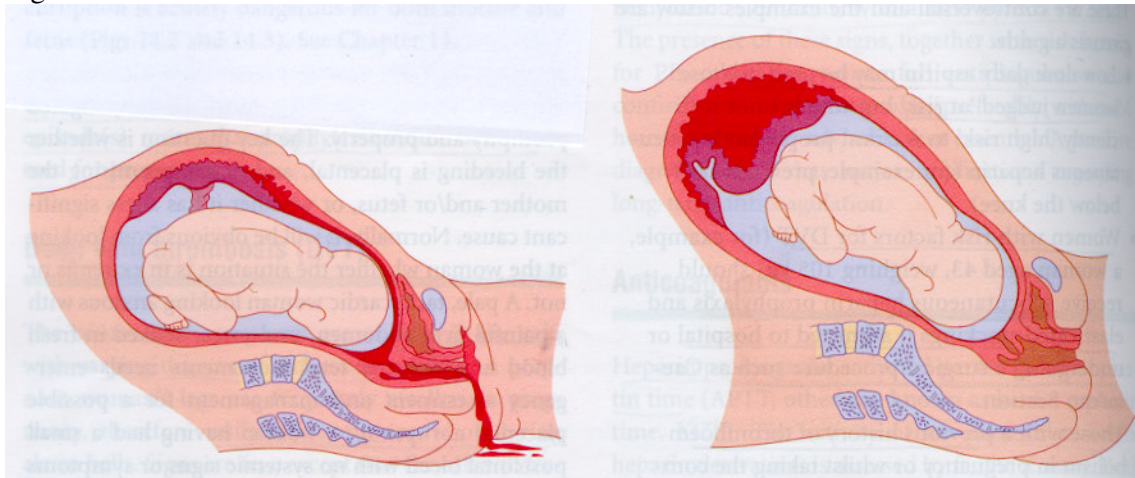
Også andre mutasjoner av MTHFR har vært foreslått som risikofaktor for AP og IUGR. Gebhardt et al. (2001) fant at A1298C mutasjonen var signifikant mer vanlig i AP og IUGR gruppen enn i kontroll kohort. De fant også at kvinner som var kombinert heterozygote for begge disse mutasjonene utgjorde 4/18 (22.2%) av AP tilfellene mot 4/114 (3.5%) av kontroll gruppen (OR 5.14, 95%KI 1.05-24.47). (37)

15. Klinikk.

AP er primært en klinisk diagnose. De klassiske symptomene er vaginal blødning, smerte i abdomen eller rygg, uterine kontraksjoner og ømhet. (2) Men man må huske på at ikke alle disse symptomene nødvendigvis må være tilstede. Symptomdebuten inntreffer før fødselen har begynt i litt over halvparten av tilfellene, etter at fødselen har begynt i 35% og samtidig med fødselens begynnelse i 7% av tilfellene. (3)

Blødningen kan være manifest eller okkult. Med manifest menes synlig blod og ved okkult blødning kommer det ikke ut blod gjennom vagina. (5) Det er ingen sammenheng mellom mengden av synlig blødning før fødselen og graden av løsning eller den faktiske maternale blødningen. (3)

Figur 15.1



Bildet til venstre viser AP med manifest blødning. Bildet til høyre viser AP med okkult blødning. (38)

AP kan øke i størrelse ved at det akkumulerende blodkoaglet forårsaker mer deling og dermed mer blødning, til det når kanten av placenta. Der kan blodet komme videre gjennom det potensielle rommet mellom chorion og decidua til det når cervix. Herfra kommer blodet ut gjennom vagina og gir en manifest blødning. (39) Det er 65-80% som har manifest blødning, mens 20-35% har okkult. (40) Blødningen er ofte mørk og uten koagler. (38)

Smerte i abdomen eller ryggen og ømhet i livmoren forekommer hos cirka 70% av pasienter med AP. (8) Smerten forårsakes trolig av blod som dissikerer seg gjennom myometriet eller av smertefulle hypertoniske uterine kontraksjoner som er indusert av løsningen. (2) Dersom blod dissikerer seg gjennom myometriet kalles det for Couvelaire uterus og da vil livmoren være hard, ofte beskrevet som trehard og livmoren palperes da som stor for svangerskapslengden. (40) I lette tilfeller, kan smerten være intermitterende og vanskelig å skille fra vanlig fødselssmerte. I alvorlige tilfeller, kan smerten være skarp, begynne plutselig og være sterk. Den første episoden kan avta, bare for at følges av en intermitterende krampaktig smerte eller en persisterende murrende smerte i nedre abdomen eller rygg. Kvalme og oppkast kan også forekomme. (2)

Uterin ømhet forekommer nesten alltid. (3) Den kan være generalisert eller lokalisert til det stedet hvor løsningen av placenta har skjedd. Når placenta er implantert posteriort, er lokalisert ømhet ofte ikke tilstede og smerten sitter som regel i nedre del av ryggen. (2) Epidural analgesi hemmer ikke smerten fra AP på tross av virkningen på den normale fødselssmerten. (3)

Unormale uterine kontraksjoner er tilstede i 35% av tilfellene. (8) Disse er vanskelige å vurdere klinisk. Karakteristisk er de av høy frekvens men med lav amplitude, og om grunnlinjen til den uterine tonusen økes, så er ikke kontraksjonene palpable og registreringen på CTG er ikke alltid å stole på. (2)

Føtal stress er tilstede i 60% av AP. Det registreres med CTG og defineres som gjentatte sene decelerasjoner i føtal hjerteraksjon, uttalte variable decelerasjoner eller vedvarende bradykardi. Føtal stress er et resultat av føtal hypoksi på grunn av kompromitteret placenta funksjon, og endringer i kardiogrammet avhenger av graden av AP. (3)

Alvorlig hypertensjon med et diastolisk blodtrykk over 110 mmHg forekommer i opp til en tredjedel av tilfellene. Det har vært diskutert mye om AP eller hypertensjonen oppstår først, men flere studier peker i den retning at hypertensjon oppstår sekundært til AP. (3)

Svimmelhet og kollaps kan forekomme, likesom tegn på sjokk. (39) Den hemoragiske sjokktilstanden karakteriseres av hypovolemi med hypotensjon, en hurtig svak puls, en perifert kald og klamsvettende pasient samt stupor. (3)

16. Diagnostiske metoder.

CTG

Ved en normal fødsel kontraherer uterus sjelden mer enn 2-3 ganger over en ti minutters periode. Ved AP så økes frekvensen og varigheten av kontraksjonene. En gjennomsnittlig frekvens på 5.0-6.5 kontraksjoner per ti minutter er et ganske spesifikk funn ved AP, dersom overdosering av oxytocin og en meget sensitiv uterinmuskulatur kan utelukkes.

Føtal stress kan kardiografisk registreres ved gjentatte sene decelerasjoner i den føtale hjerterefrekvens, uttalte variable decelerasjoner med innskrenket variasjonsbredde eller vedvarende bradykardi. Et "pseudosinusoidalt" mønster med sykliske decelerasjoner i fosterhjerterefrekvensen med en hyppighet på 0.6-1.3 sykluser per minut er tegn på akutt føtal stress og kan sees ved progredierende AP.

CTG er en sensitiv metode for å overvåke fosterets tilstand og er derfor en viktig faktor i den akutte kliniske vurdering og beslutningsprosess. Men den diagnostiske sensitiviteten av CTG ved AP er relativt lav, kun 60% når alle grader av AP tas med. (3)

Ultralyd

Ved antenatal vaginalblødning kan ultralydscanning med stor sikkerhet avgjøre om den tilgrunnliggende årsaken er placenta praevia. Om dette avkreftes må man mistenke AP eller annen ukjent årsak. Men ultralyd har ingen diagnostisk rolle i det akutte forløpet av AP, utover som sagt at utelukke placenta praevia. (41) Dette fordi et ferskt retroplacentært hematoma har lignende ekkogene karakteristika som placenta, og derfor lett misforstås som en tykk placenta. (40) I de tilfeller der blødningen er manifest og tømmes ut via cervix, dannes ikke et hematoma av slik størrelse at det kan visualiseres med ultralyd. Ultralydfunnet varierer også med lokalisasjonen av hematomet samt med undersøkelsestidspunktet i forhold til symptomdebuten. (3) Men klarer man derimot å identifisere et retroplacentært hematoma ved ultralyd, er det et spesifikt tegn på AP uten falske positive. (3)

Akutte hematomer er hyper- til isoekkgene i forhold til omgivende placentavev og blir gradvis anekkgene, svarende til amnionvæsken, i løpet av de påfølgende 1-2 uker. (3)

Figur 16.1



Dette er et normalt ultralydbilde av et foster som er gjort i den 19. svangerskapsuken. I forgrunnen til venstre og i midten av bildet kan man se placenta som følger veggen av uterus. I bakgrunnen til høyre, hvor krysset er, kan man se ansiktet til fostret. (42)

Doppler

”Flow velocity waveforms” fremstilt ved hjelp av Doppler ultralyd reflekterer endringer i den vaskulære motstanden. Graden av pulsilitet av kurven kvantiteres ved beregning av pulsatil indeks (PI), definert som forskjellen mellom den toppsystoliske og sluttdiastoliske verdi divideret med den gjennomsnittlige maksimale strømningshastighet. En stigning i PI indikerer øket motstand i det vaskulære system mens et fall i PI indikerer en reduksjon i motstanden. Om man da iakttar strømningsprofilens form så kan man gjøre en kvalitativ vurdering av de sirkulatoriske forhold. Flere kasuistiske rapporter peker på en sammenheng mellom økt motstand i det uteroplacentære kretsløp og AP. Det er lagt frem en hypotese om at årsaken til dette er frigivelse av prostaglandiner, som på grunn av kraftig vasokonstriktorisk effekt medfører vasospasmer i de små kar i både den uterine og umbilikale sirkulasjonen. (3) Arabin et al. (1998) har foreslått en annen hypotese. De hevder at de patologiske Doppler funnene i de uterine arteriene er sekundære til kompresjon av spiral arterier i decidua på grunn av økt uterintonus eller på grunn av reabsorpsjon av hematomet. (18) Men av mødrene i denne studien som hadde patologiske strømningsmålinger var det få som faktisk utviklet AP. De konkluderer derfor selv med at de ikke anser denne parameteren som et viktig tegn på AP. Når det gjelder de tidligere nevnte kasuistikkene kan disse kun brukes til teoretiske hypoteser, men gir ikke noe svar på grunn av for lite populasjonsgrunnlag. Toivonen et al. (2002) gjorde Doppler på 97 mødrer med AP, men observerte ikke noe patologisk. De tilbakeviser dermed sammenhengen mellom økt motstand i det uteroplacentære kretsløp og AP. (43)

Magnetisk resonans (MR) skanning

MR har noen helt klare fordeler når det gjelder diagnostisering av AP. Det er en ikke invasiv teknikk, gir multiplan bilddannelse, høy grad av vevs differensiering, kan påvise væskeansamlinger og differensiere mellom blod og andre væsker og innebærer ingen strålebelastning. Men en vesentlig og limiterende ulempe er at utstyret er fast installert, pasienten må derfor transporteres til undersøkelsesrommet, dessuten tar undersøkelsen lang tid og er mye dyrere enn for eksempel ultralydundersøkelsen. Det er til nå ikke påvist bivirkninger av MR på den obstetriske pasient eller foster, men langtidsbivirkningene er ikke klarlagt. Det anbefales primært å ultralydskanne pasienten og kun gjøre MR dersom ultralydskanningen ikke avklarer problemstillingen. Erfaringen med MR og diagnostisering av AP er meget sparsom på grunn av de nevnte begrensningene i metodens anvendelse. (3)

Koagulasjons / fibrinolyseparametere

AP er en av de hyppigste årsaker til koagulopati innenfor obstetrikken og er den obstetriske lidelse som er fulgt av flest endringer i det hemostatiske system. AP resulterer i kontinuerlig avgivelse av tromboplastin til den systemiske sirkulasjonen, hvilket medfører et utbredt forbruk av koagulasjonsfaktorer og økt fibrinproduksjon. I tillegg skjer det en sekundær aktivering av det fibrinolytiske system med dannelse av fibrinogendegraderende produkter. Biokjemiske endringer i form av trombocytopeni, hypofibrinogenemi og en stigning av fibrinogen/fibrin degraderende produkter er de hyppigste funn ved AP. (3)

CA 125

CA 125 er et glykoprotein, som identifiseres ved hjelp av det monoklonale antistoff OC 125. (3) CA 125 er i gynekologien kjent som tumormarkør, idet den er forhøyet i mer en 80% av tilfellene med ovarial epitelcelletumor (44), men den kan også være forhøyet ved endometriose. (45) CA 125 dannes fra derivater av føtalt cølomepitel (tuba fallopii,

endometrium, endocervix, pleura og pericardium) samt i decidua og amnionceller. (3) CA 125 nivået i maternalt serum stiger moderat i første trimester mot en toppverdi omkring den 10. svangerskapsuken for deretter gradvis at falle til et ikke detekterbart nivå. Innen for en time etter en normal fødsel eller en induisert abort i andre trimester så sees på ny en rask stigning, som nok en gang faller hurtig etter noen timer. Denne sene toppverdien anses å oppstå ved at CA 125 frigis fra decidua i forbindelse med den normale separasjon av placenta. Maternalt serum-CA 125 kommer fra decidual produksjon. (3)

Witt et al. (1991) undersøkte CA 125s potensiale som indikator for AP versus annen årsak til vaginalblødning etter 20 ukers gestasjonsalder. De fant en signifikant høyere konsentrasjon av maternalt serum-CA 125 hos gruppen med AP enn ved annen blødningsårsak. (46) Årsaken til dette antas å være at AP initieres ved blødning inn i basale decidua og dermed spaltes decidua og etterlater et tynt lag som er adherent til myometriet. (3) Witt et al. (1991) konstaterte en høy spesifisitet (94%) og en relativt høy sensitivitet (70%) for CA 125 som diagnostisk parameter av AP. Det var ingen signifikant sammenheng mellom graden av AP og CA 125-nivået. (46)

Fibronektinreseptorer.

Adhesive proteiner som fibronektin, kollagen og fibrinogen er nødvendige for festing og implantasjon av placenta. Placentas villi bindes til decidua ved hjelp av fibronektinreseptorer (FNR) på celleoverflaten og fibronektin i interstitialrommet. (47) Konsentrasjonen av FNR stiger jevnt gjennom en normal graviditet. Dette antas å svare til det stigende behovet for adhesjonsproteiner/reseptorer som følge av placentas vekst, og stigningen tilskrives øket produksjon i placenta. Umiddelbart etter fødslen faller FNR. (47) Kanayama et al. (1992) fulgte to pasienter og fant at FNR verdien økte signifikant 3 til 4 dager før AP. Denne stigningen antas å stamme fra separasjonsstedet av placenta, som er som et sår i decidua vevet. De konkluderer med at plasma FNR nivået under graviditet reflekterer produksjonen av FNR i placenta og at den økning i FNR er et tegn på AP. (47)

Andre.

Andre biokjemiske parametere som har vært observert i korrelasjon med AP er placenta protein 5 og plasma protein A. Dette er ikke bekreftet i senere studier. (3,46) Gjennomsnittlig AFP konsentrasjon har også vist seg å være signifikant høyere enn i en vanlig obstetrisk populasjon, men dette var i mindre enn 20% av AP tilfellene og er dermed ingen sikker parameter. (43)

17. Behandling.

De tradisjonelle, hovedprinsippene i behandling av en kvinne med AP er: (39)

- 1) tidlig fødsel
- 2) adekvat blodtransfusjon
- 3) adekvat analgesi for smertelindring
- 4) overvåke morens tilstand
- 5) overvåke fostrets tilstand

Det er anbefalt at snarlig fødsel i alle tilfeller av AP er å tilstrebe, med mulig unntak for de letteste tilfeller. Men, innleggelse på sykehus og tilgang til umiddelbar keisersnitt er nødvendig hos alle. Høy perinatal mortalitet ved AP er assosiert med lav keisersnittfrekvens. (4) Men allikevel er vaginal fødsel å tilstrebe der det er mulig, for å belaste det hemostatiske system minst mulig. Om keisersnitt er indisert, må hemostasen optimeres ved tilførsel av trombocytkonsentrat, friskfrossen plasma og eventuelt faktorkonsentrat. (3) Det er dermed en vurderingssak i hvert enkelt tilfelle om det foretrekkes vaginal fødsel eller keisersnitt. Barron har beskrevet tre alternativ for veiledning i hva man skal velge ved AP:

- 1) Avventning med amniotomi, vaginal fødsel som mål og eventuelt akutt keisersnitt. Ved en liten AP, eller når AP er mistenkt, men uten føtal stress, så foretrekkes denne behandlingen. Men det er også avhengig av svangerskapslengden.
- 2) Ved mere alvorlige tilfeller, men uten føtal stress, så setter man fortgang på fødselen med intravenøs tilførsel av oxytocin og amniotomi.
- 3) Dersom det foreligger føtal stress er som regel keisersnitt det beste. Dersom fødselen er igang og fosteret overvåkes uten tegn til stress, kan man avvente med keisersnitt og påskynde fødselen. Om fostret er dødt, foretrekker man vaginal fødsel. (4)

Det er viktig å huske på at selv om fostret ikke er tydelig hypoksisk etter AP, kan de uterine kontraksjonene, som nesten alltid følger AP, medføre at oksygentilførselen til fostret minskes drastisk. Kontraksjonene kan også utøve dragkraft og dermed øke risikoen for videre løsning av placenta. (39)

Riktig overvåking og behandling av moren er livsviktig. Mye av blodtapet fra AP synes ikke og tradisjonelt anbefales det at en AP, som er alvorlig nok til å medføre fosterdød, kvalifiserer til å gi minst 2 enheter med blodtransfusjon. (39)

Det er foreslått at høye nivåer av FDP kan inhibere uterine kontraksjoner og kan gjøre vaginal fødsel veldig vanskelig i noen tilfeller av alvorlig AP. Det kan også føre til atonisk postpartum blødning (økt blodtap etter fødselen fordi uterus ikke kontraherer adekvat). (39)

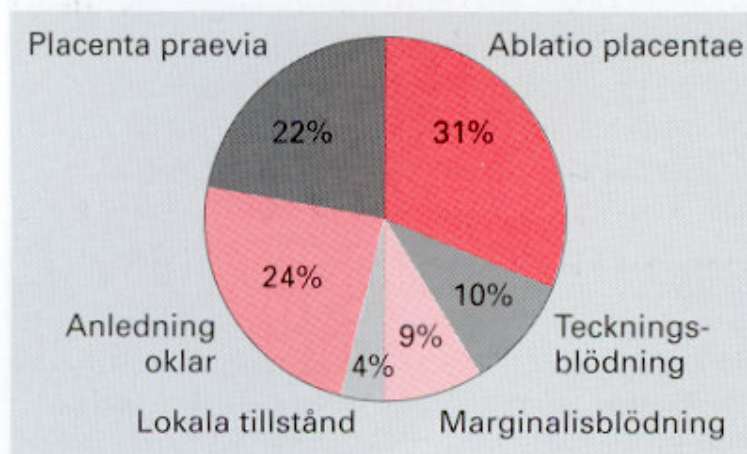
Det er flere studier som har brukt magnesium sulfat som tokolytika ved AP der det er lav gestasjonsalder. Graviditetene ble forlenget i 1 uke eller mer hos over halvparten av pasientene, uten økning i maternale eller føtale komplikasjoner. (9)

Neilson gjorde en Cochrane Review i 2004 som hadde som mål å vurdere effektiviteten og sikkerheten ved behandling av foster og mor med AP. Han konkluderte med at det ikke fantes noen randomiserte kliniske forsøk innen området og at behandlingen ved AP må være basert på kunnskap som er innhentet på annen måte. (39)

18. Differential diagnoser.

Differentialdiagnosene til AP, spesielt ved manifest blødning er i hovedsak andre årsaker til antepartum blødning. Antepartumblødning er vanlig å definere som blødning etter 28. svangerskapsuke og før utdrivningsfasens slutt. Et relativt stort materiale på slike blødninger har blitt analysert og fremstilt i et sirkeldiagram, og gir en oversikt over fordeling og årsaker til antepartum blødning. (5)

Figur 18.1

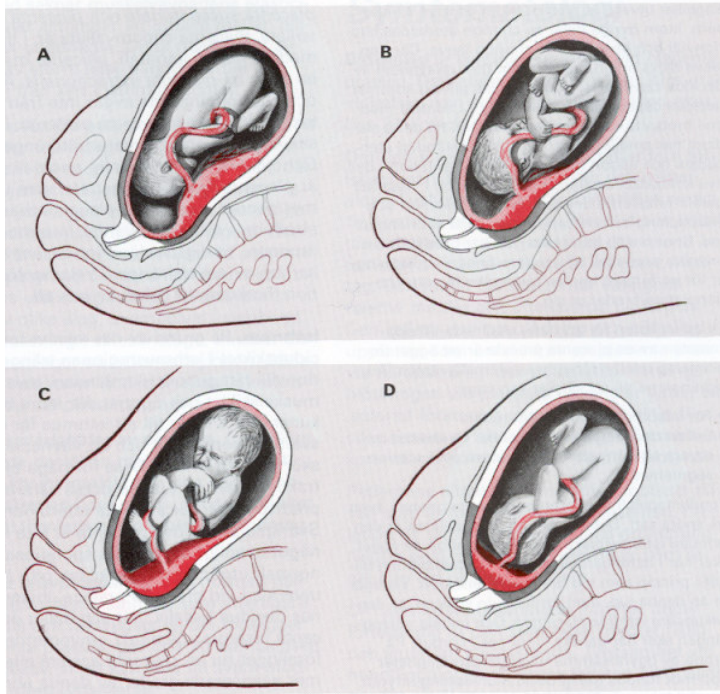


Årsaker til antepartum blødning og den prosentvise fordelingen blandt 600 pasienter. Fra Hibbard, 1988. (5)

18.1 Placenta praevia.

Den viktigste differentialdiagnosen til AP er placenta praevia. Med placenta praevia menes en morkake som er blitt implantert i det nedre uterinsegment eller isthmusområdet. Den klassifiseres etter hvor mye av placenta som dekker indre mormunn. (5)

Figur 18.1



Forskjellige typer av placenta praevia.

A: type I, lateral. B: type II, marginal. C: type III, sentral. D: type IV, sentral. (5)

Kardinalsymptomet ved placenta praevia er blødning. Den begynner sjelden før 28. svangerskapsuke og vanligvis etter 32. svangerskapsuke. Pasienten er alltid smertefri, dette er den store forskjellen mellom AP og placenta praevia. Vaginalundersøkelse ved placenta praevia er kontraindisert på grunn av risikoen for ukontrollert blødning. Dermed er vaginalundersøkelse hos gravide i tredje trimester med vaginalblødning også kontraindisert. Vaginalblødning i tredje trimester anses å være grunnet placenta praevia til denne diagnosen kan utelukkes. Diagnostikken gjøres med ultralyd der man kan utelukke eller påvise om det foreligger en placenta praevia. Men risikoen for falsk positiv diagnose eksisterer. Behandlingen er enten avventende eller aktiv. Om man velger den ene eller andre måten kommer an på blødningens størrelse, svangerskapslengden og graden av placenta praevia. (5)

18.2 Andre.

Det kan være lokale årsaker til blødning fra vagina, som for eksempel **cervixkreft**, **cervixpolypp** eller **blødende erytroplaki**. Disse utelukkes ved vaginal undersøkelse med spekulum og cytologiprøver, selvfølgelig etter at placenta praevia er utelukket med ultralyd.

Det kan også være placentære årsaker til vaginalblødning. **Sinus marginalis blødning** forårsakes av en marginal avløsning av placenta. Før fødselen stilles denne diagnosen etter at placenta praevia og AP er blitt utelukket. Etter fødselen baseres diagnosen på påvisning av et koagel i periferien av placenta. (5)

En alvorligere årsak for fosteret er **vasa praevia**. Dette er et unormalt føtalt kar som ligger i fosterhinnene. Karet ligger ubeskyttet ved den presenterende delen av fosteret, ofte tvers over

den indre mormunn. Dette karet har lett for å briste, spesielt ved en amniotomi. Denne tilstanden er sjelden, men fører til at minst 75% av fostrene dør. (2) Tilstanden debuterer ofte under fødselen og det er sparsomt med lyst blod. Man kan skille om blodet kommer fra mor eller foster ved hjelp av Kleihauers test. (5)

Ved mer alvorlige tilfeller av AP der man har en mer smerte og sjokkpåvirket pasient, kan man forveksle tilstanden med abdominale katastrofer. **Uterusruptur** uten foregående rier forekommer men er meget sjelden. (5) Vaginalblødning er uvanlig. Rupturen kan være komplett eller inkomplett og skjer nesten utelukkende under fødsel og i arr etter tidligere keisersnitt og andre kirurgiske inngrep på uterus (tubeimplantasjon, myomenukleasjon). Risikoen er særlig stor der det har vært utført lengde- eller T-snitt i uterus. (28) Ved en pågående fødsel er det vanskeligere å skille mellom ruptur og AP. Iblant er det mye lettere å palpere fosteret ved en ruptur på grunn av at det ligger rett under bukveggen. Om pasienten har hypertensjon og/eller preeklampsi er det mer sannsynlig med AP.

Torsjon av en ovarialtumor er en sjelden tilstand på slutten av graviditeten. Ved en torsjon liksom ved et **perforert ulcus** og **mesenterialvenetrombose** er uterus myk og fosteret lett palpabelt. (5)

19. Føtale komplikasjoner.

Perinatal mortalitetsfrekvens som skyldes AP er antakelig fallende på grunn av forbedringer i obstetrisk og neonatal behandling. Naeye et al. (1977) rapporterte i en perinatal mortalitetsfrekvens på 4 per 1000 for AP i USA. (2) Perinatal mortalitet som skyldes AP har sunket med tiden i Norge, fra 2.5 per 1000 i 1967 til 0.9 per 1000 fødsler i 1991. (48) Case fatality rate sank fra 470.8 per 1000 tilfeller i 1967-71 til 217.0 i 1987-91. Case fatality rate ved AP med sectio var generelt lavere enn ved AP uten sectio, uavhengig av svangerskapslengde. (48) I Sverige 1973-1981 var den perinatale mortaliteten 202 per 1000 AP, og AP var årsak til 8.6% av alle tredje trimester perinatale dødsfall. (23)

Ananth et al. (1999) rapporterte at frekvensen av dødfødsler (etter 20. svangerskapsuke) i svangerskap med AP var 5.3% sammenlignet med 0.5% i andre svangerskap. Dette resulterer i 8.9 ganger øket risiko, OR er 8.9 (95% KI 6.0-13.0). Sammenhengen var større for intrapartum enn antepartum dødfødsler. Hvor mange prosent av placentas overflate løsningen involverte hadde stor innvirkning på frekvens av dødfødsler; ved 75% placenta løsning var OR 31.5 (95% KI 17.0-58.4). (24)

Asfyksi og prematuritet er de typiske umiddelbare årsakene til perinatale dødsfall ved AP. (48)

Det er også grunn til bekymring for livskvaliteten til de som overlever. Apgar score er lavere og forekomst av RDS er høyere hos babyer som har gjennom gått AP enn hos andre nyfødte med tilsvarende fødselsvekt. (11)

Ved AP er det økt risiko for perinatal asfyksi (Perlman & Risser 1996, Rasmussen et al. 1996 (22)), cerebral parese (Spinillo et al. 1993, 1994), periventrikulær leukomalacia og intraventriculær blødning (Gibbs & Weindling 1994). Ved noen tilfeller av AP kan det være betydelig føtal blødning som resulterer i neonatal anemi (Golditch & Boyce 1970). (2)

Kayani et al. (2003) utførte en case-control studie hvor de så på utfallet hos gravide som ble innlagt med klinisk AP og føtal bradycardi (definert som føtal hjerterefrekvens mindre enn 90 per minutt i mer enn 3 minutter) som ble forløst ved haste sectio. Fra 1990 –1999 ved Liverpool Women's Hospital fant de 33 tilfeller som passet til innlemmelses kriteriene i studien. Svangerskapsutfallet ble klassifisert som dårlig (cases) eller godt (controls), der dårlig ble definert som neonatal død eller cerebral parese. Elleve av svangerskapene hadde et dårlig utfall, åtte nyfødte døde og tre av de overlevende hadde cerebral parese. Tjueto svangerskap hadde et godt utfall, barna overlevde neonatal perioden og utviklet seg normalt. De fant ikke statistisk signifikant forbindelse mellom maternal alder, paritet, svangerskapslengde eller fødselsvekt og dårlig svangerskapsutfall. Men det var statistisk signifikant sammenheng mellom økt tidsintervall fra avgjørelse om haste sectio ble tatt og tidspunktet for at barnet var forløst. De fant at OR for dårlig utfall ved forløsning innen 20 minutter sammenlignet med innen 30 minutter var 0.44 (95% KI 0.22-0.86). På tross av lite antall viser denne studien at obstetrisk beslutningstaking og organisering har stor påvirkning på det perinatale utfallet. (49)

I mange tilfeller er det vanskelig å skille uheldige utfall som er sekundære til AP fra de som er relatert til preterm fødsel som følge av AP. (2) Prematuritet utgjør en viktig årsak til neonatal mortalitet og cerebral skade etter AP. (4) Dessuten er AP assosiert med SGA og kongenitale malformasjoner. Abnormal nevrologisk utvikling kan derfor oppstå selv ved fødsel til termin uten asfyksi. (2)

20. Maternale komplikasjoner.

AP utgjør cirka 6% av de maternale dødsårsakene i vår del av verden. (50)

I en studie fra Ougadougou, Burkina Faso (2003), fant man at den maternale mortaliteten av AP var 3.9%. Hovedårsakene til maternal dødelighet ved AP i denne studien var anemi (61.6%) og puerperale infeksjoner (7.9%). (51) På grunn av lokalisasjonen for studien er ikke tallene representerbare i vår del av verden. Det er rapportert en maternal mortalitet i London på under 1% i 1985. (11)

Kvinner der fostret er dødt ved ankomst til sykehuset har større sannsynlighet for å trenge transfusjoner og å rammes av andre komplikasjoner enn kvinner som ankommer med levende foster. (52)

Maternale komplikasjoner inkluderer hemoragisk sjokk, koagulopati og DIC, uterusruptur, nyresvikt og iskemisk nekrose i distale organer. (49)

20.1 Hemoragisk sjokk.

Sjokk karakteriseres av hypoperfusjon av vevene på grunn av for lite blodvolum. Forskjellige fysiologiske mekanismer kompenserer mindre volumtap og holder pasienten hemodynamisk stabil inntil blodtapet overskrider 25% (cirka 1500ml) av det totale blodvolumet. Da skjer en rask svekkelse i hemodynamikken. (2) Typiske symptomer er takykardi, lavt blodtrykk, kald hud perifert (vasokonstriksjon) og lavt sentralt venetrykk. (53) Det er nødvendig å forsøke øke blodvolumet så hurtig som mulig og dermed øke perfusjonen. Dette for at sjokket ikke skal kompliseres av iskemisk nekrose i nyrene. Om timediuresen er over 0.5 ml/kg reflekterer dette at den perifere perfusjonen er adekvat. (2) Krystalloide løsninger kan infunderes inntil blod er typet og tilgjengelig. Blod tilføres deretter for å korrigere anemien. Sjokktilstanden må heves før et eventuelt keisersnitt kan utføres. (53)

20.2 Koagulopati og DIC.

Klinisk signifikant koagulopati er tilstede i omtrent 10% av AP, og er mest vanlig ved alvorlig AP preget av fosterdød og massiv blødning. (2) AP er den vanligste årsaken til koagulopati i svangerskapet og fødselen. Koagulopatiaen trigges primært av placentært tromboplastin, som frigis inn i det retroplacentære blodet og aktiverer det eksterne koagulasjonssystemet. I denne prosessen, konsumeres koagulasjonsfaktorer og blodplater i det retroplacentære koaglet. (4)

I alvorlige tilfeller av AP, kan placentært tromboplastin frigis inn i den maternale blodsirkulasjonen, og da startes en omfattende intravaskulær aktivisering av koagulasjonssystemet. (2) Dette innebærer plateaggregasjon, omdannelse av fibrinogen til fibrin og aktivisering av fibrinolysen. En rekke komponenter forbrukes: blodplater, fibrinogen, faktor V, faktor VIII, antitrombin, protein C og plasminogen. Fibrinolysen skjer ved at plasminogen aktiveres til plasmin, som spalter fibrinogen og fibrin, slik at det oppstår FDP. FDP hemmer den normale fibrinpolymerisering, og vil likeledes hemme blodplatefunksjonen. (54)

DIC graderes i lavgradig, delvis kompensert og akutt ukompensert. Ved lavgradig DIC så holder produksjonen av blodplater og fibrinogen mer eller mindre tritt med forbruket. Hvis

prosessen går raskere, blir makrofagenes kapasitet for liten, og plate- og fibrinaggregater avleires i nyrer og lunger med nedsatt funksjon til følge. Ganske snart faller trombocyt- og fibrinogenkonsentrasjonene i blodet drastisk, og det oppstår sivblødninger som forsterkes av den vedvarende fibrinolytiske aktivitet. Derved kan det oppstå en akutt ukompensert DIC og ofte er det denne graden som rammer ved AP. Dette er en livstruende tilstand. Diagnosen stilles ved blodprøver. Kombinasjonen av lavt fibrinogennivå og lav trombocyttkonsentrasjon er nærmest ensbetydende med DIC. Diagnosen styrkes ved påvisning av løselig fibrin i plasma (etanoltest) og funn av økte mengder FDP i plasma (D-dimer test). De to siste er dog usikre prøver.

Behandling av DIC er å behandle grunnsykdommen som har utløst DIC, i dette tilfelle vil det si å sette igang fødsel. Dersom pasienten har en ukompensert DIC og keisersnitt er den beste mulighet, forsøker en å bremse koagulasjonsaktiviteten i blodet ved å gi heparin, og fibrinolysen ved å gi traneksamsyre. Deretter kan en forsøke å erstatte de komponenter pasienten har mistet, og gi platekonsentrater, Octaplas og eventuelt faktorkonsentrat. Effekten kontrolleres etter 1-2 timer og da vurderes om et eventuelt keisersnitt kan gjennomføres. (54) Etter fjerning av placenta, stiger fibrinogen nivået med et gjennomsnitt på 9 mg/dl/time. Til og med i de mest alvorlige tilfellene, er det uvanlig at en klinisk synlig koagulopati persisterer 12 timer etter fødselen. Trombocyttkonsentrasjonen derimot tar det flere dager postpartum før den blir normalisert. Årsaken til dette er at modning og frislippelse av blodplater fra benmargen tar tid. (2)

20.3 Nyresvikt og iskemisk nekrose i distale organer.

Iskemisk skade på nyrene er en av de alvorligste maternale komplikasjonene til AP. Skaden kjennetegnes enten som akutt tubulær nekrose eller bilateral kortikal nekrose. Begge forårsakes av hypoksi på grunn av hemoragisk sjokk og mikrovaskulær obstruksjon av fibrinavleiringer. Begge karakteriseres i starten av oliguri og anuri, og er da umulige å skille. Akutt tubulær nekrose forekommer relativt sent i forløpet og er vanligvis reversibel med tiden. Renal kortikal nekrose forekommer tidlig i forløpet av AP og fører til død av uremi innen 1-2 uker om ikke kronisk dialyse startes. (2) Hypoksiske skader har også blitt observert i lever, binyrer og hypofysen. Nekrose i anteriore hypofysen (Sheehans syndrom) kan føre til symptomer på hypofysesvikt senere. (2)

21. Oppfølging i senere svangerskap.

Gjentakelsesrisikoen er relativt høy. Det innebærer at senere graviditeter må følges ekstra nøye og med lav terskel for henvisning til sykehus ved mistanke om komplikasjoner. (28)

Påfølgende svangerskap hos kvinner som har hatt AP er ikke bare risiko svangerskap med tanke på gjentatte AP, men også på grunn av økt risiko for SGA, preterm fødsel og svangerskapsutløst hypertensjon uavhengig av gjentakelse av AP. Alle gravide som tidligere har hatt svangerskap med AP burde derfor bli tilbudt tett svangerskapsoppfølging. (55)

Rasmussen et al. (2001) rapporterte at kvinner med komplisert AP i første svangerskap burde få spesial oppfølging fra 6 uker før den svangerskapslengden der de sist opplevde AP. De kalte en AP for komplisert dersom det samtidig også var SGA, preterm fødsel eller perinatal død. De har da samme risiko for AP før den spesielle oppfølgingen starter som de hadde i første svangerskap. Ved tidligere ukomplisert AP kreves det tettere oppfølging allerede 12 uker før svangerskapsuken der de opplevde AP i det første svangerskap. Da er risikoen for AP før de får spesial oppfølging ikke større enn utgangsrisikoen for AP. Men antall kompliserte AP i annet svangerskap etter ukompliserte AP var estimert til å være lavt (17 av 104 gjentatte AP) og antall ukompliserte gjentatte tilfeller enda lavere. Gjentatte AP etter en ukomplisert AP representer derfor et mindre problem. (56)

Studier har indikert at svangerskap med placenta dysfunksjon generelt er i risiko for AP. (4) Hos pasienter med risiko for gjentatt AP, spesielt de som har hatt en stor AP tidligere, vil det være nyttig å monitorere placentas funksjon, fostertilvekst eller andre svangerskapstester som gjenspeiler fosterets helse/tilstand. (56)

Mange kvinner som har opplevd AP vil bære på en traumatisk svangerskap og fødselsopplevelse og derfor være engstelige og ha behov for også mer psykisk støtte i senere svangerskap.

Det har vært foreslått at kvinner som har hatt AP burde testes for trombofili, og at de med trombofilimarkører skulle tilbys profylaktisk behandling. Heparin og lav dose acetylsalisylsyre for de med protein S mangel, mutasjon i faktor V genet eller antikardiolipin antistoffer. Profylaktisk folinsyre tilskudd for de med mutasjon for MTHFR. Sikkerheten og effekt av slik profylaktisk antitrombotisk behandling er usikker (Sibai 1999). (11) Det er derimot lite å tape på å ta folinsyre tilskudd gjennom hele graviditeten.

Kvinner med AP burde sjekkes for kronisk hypertensjon etter svangerskapet, (11) og en eventuell slik hypertensjon burde utredes (57) og antihypertensiv behandling burde fortsette i påfølgende svangerskap. (11)

Den skadelige effekten av sigarett røyking er veldokumentert. Dersom røykere slutter selv bare i svangerskapet, reduseres risikoen for AP med 23% (Naeye 1980). Å motivere for røykeslutt er derfor særlig viktig hos kvinner som har økt risiko for AP. (11)

Referanseliste:

- 1) Kramer MS, Usher RH, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1997;89:221-6.
- 2) Clark SL. Placenta previa and abruptio placentae. In: Creasy RK, Resnik R(eds). *Maternal-Fetal Medicine*. ISBN 0-7216-7605-7, Saunders, London, 4th ed., 1999. p. 621-630.
- 3) Parslov M. Abruptio placentae – en klinisk diagnose? *Ugeskrift for Læger* 1995;157(2):161-166.
- 4) Rasmussen S. Abruptio placentae. Studies on premature separation of the normally implanted placenta in Norway 1967-1992. Doctoral thesis, 1998: The university of Bergen, Bergen, Norway.
- 5) Brody S. *Obstetrik och gynekologi: klinisk praxis och teoretisk badgrund*. ISBN 91-634-0059-6, Almqvist & Wiksell, Stockholm, 9 omarb. uppl., 1993.
- 6) ICD-10: Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer & beslektede helseproblem. ISBN 82-07-02022-9, Statens helsetilsyn, Oslo, 10 rev., norsk utg., 3 oppl., 2000.
- 7) The world health organisation [homepage on the Internet]. McCormick M (ed). *Managing complications in pregnancy and childbirth – a guide for midwives and doctors*. [WHO 2000 ©; cited 17 sept. 2004] Available from: <http://www.who.int/reproductive-health/impac/index.html>
- 8) eMedicin.com [homepage on the Internet]. Gaufberg SV. Abruptio placentae. © Copyright 2003, eMedicine.com, Inc [updated 16 May, 2003; cited 22 oct, 2003]. Available from: <http://www.emedicine.com/emerg/topic12.htm>
- 9) Baron F, Hill CW. Placenta previa, placenta abruptio. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:527-532.
- 10) Eskes TKAB. Abruptio placentae. A “classic” dedicated to Elizabeth Ramsey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;75:63-70.
- 11) Drife J. Bleeding in pregnancy. In: Chamberlain G, Steer P(eds). *Turnbull’s Obstetrics*. ISBN 0-443-063-656, Churchill livingstone, London, 3 ed., 2001. p. 220-228.
- 12) Sadler TW. *Langmans embryologi*. ISBN 87-16-12330-1, Munksgaard, København, 2001.
- 13) Sherwood L. The reproductive system. In: Sherwood L. *Human physiology from cells to systems*. ISBN 0-534-56826-2, Brooks/Cole, USA, 4th ed., 2001. p. 714-766.
- 14) Finne PH, Seip M. Den prenatal periode. In: Finne PH, Seip M. *Propedeutisk pediatri*. ISBN 82-15-00162-9, Universitetsforlaget, Oslo, 12 utg., 2001.
- 15) Haram K, Bjørge L, Guttu K. Patofysiologi og kliniske manifestasjoner ved preeklampsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;120:1426-31.
- 16) Geneser F. Reproduktionsorganerne. In: Geneser F. *Histologi – på molekylærbiologisk grundlag*. ISBN 87-16-12059-0, Munksgaard, 1 utg., 1999. p. 627-692.
- 17) Fox H. Macroscopic abnormalities of the placenta. In: Fox H. *Pathology of the placenta*. ISBN 0-7020-2196-2, Saunders, London, 2nd ed., 1997. p. 102-150.
- 18) Arabin B, Eyck J, Laurini RN. Hemodynamic changes with paradoxical blood flow in expectant management of abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1998;91:796-8.
- 19) Naeye RL, Harkness WL, Utts J. Abruptio placentae and perinatal death: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:740-46.

- 20) Reed GB, Glaireaux AE, Bain AD (eds). Diseases of the fetus and newborn, pathology, radiology and genetics. ISBN 0-412-27990-8, Chapman and Hall, London, 1989.
- 21) Redline RW, Patterson P. Patterns of placental injury. Correlations with gestational age, placental weight and clinical diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:698-701.
- 22) Rasmussen S, Irgens LM, Bergsjø P, Dalaker K. The occurrence of placental abruption in Norway 1967-1991. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:222-228.
- 23) Kåregård M, Gennser G. Incidence and recurrence rate of abruptio placentae in Sweden. *Obstet Gynecol* 1986;67:523-528.
- 24) Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999;282:1646-1651.
- 25) Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy; A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;93:622-628.
- 26) Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: A methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;88:309-318.
- 27) Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. The effect on the likelihood of further pregnancy of placental abruption and the rate of its recurrence. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1292-1295.
- 28) Maltau JM. Blødning i siste del av svangerskapet. In: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim BI (eds). *Obstetikk*. ISBN 82-00-42553-3, Universitetsforlaget, Oslo, 3 rev. utg., 1998. p. 77-82.
- 29) Mortensen JT, Thulstrup AM, Larsen H, Møller M, Sørensen HT. Smoking, sex of the offspring, and risk of placental abruption, placenta previa, and preeclampsia: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:894-898.
- 30) Rana A, Sawhney H, Gopalan S, Panigradhi D, Nijhawan R. Abruptio placentae and chorioamnionitis-microbiological and histologic correlation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:309-318.
- 31) Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:290-297.
- 32) Rathore SS, McMahon MJ. Racial variation in the frequency of intrapartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2001;97:178-183.
- 33) Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999;13:9-27.
- 34) Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. First-birth cesarean and placental abruption or previa at second birth. *Obstet Gynecol* 2001;97:765-769.
- 35) Eskes TKAB. Clotting disorders and placental abruption: homocystein – a new risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:206-212.
- 36) Van der Molen E, Arends GE, Nelen WLD, van der Put NJM, Heil SG, Eskes TKAB et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene as a new risk factor for placental vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1258-1263.
- 37) Gebhardt GS, Scholtz CL, Hillerman R, Odendaal HJ. Combined heterozygosity for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations C677T and A1298C is associated with abruption placentae but not with intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:174-177.
- 38) Campbell S, Lees C (eds). *Obstetrics by ten teachers*. ISBN 0-340-71986-9, Arnold, London, 17th ed., 2000.

- 39) Neilson JP. Interventions for treating placental abruption (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 40) Lala ABH, Rutherford JM. Massive or recurrent antepartum haemorrhage. *Current Obstet Gynecol* 2002;12:226-230.
- 41) Hollis B, Thilaganathan B. Role of ultrasound in obstetrics. *Current Obstet Gynecol* 2001;11:78-85.
- 42) MedlinePlus® [homepage on the Internet]. Copyright 2002 A.D.A.M., Inc. [updated 06 July 2004; cited 20 Aug 2004]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000901.htm#cisualContent>
- 43) Toivonen S, Heinonen S, Anttila M, Kosma VM, Saarikoski S. Reproductive risk factors, Doppler finding, and outcome of affected births in placental abruption: A population-based analysis. *Am J Perinatology* 2002;19:451-458.
- 44) Bjørge T, Dørum A, Tropé CG. Ovarialcancerscreening. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;120:1444-8.
- 45) Campbell S, Monga A. Gynecology by ten teachers. ISBN 0-340-71987-7, Arnold, London, 17th ed., 2000.
- 46) Witt BR, Miles R, Wolf GC, Koulianos GT, Thorneycroft IA. CA 125 levels in abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1225-8.
- 47) Kanayama N, Terao T. Plasma fibronectin receptor levels during pregnancy complicated by preeclampsia and abruptio placentae. *Gynecol Obstet Invest* 1992;33:147-152.
- 48) Rasmussen S, Irgens LM, Bergsjø P, Dalaker K. Perinatal mortality and case fatality after placental abruption in Norway 1967-1991. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:229-234.
- 49) Kayani SI, Walkinshaw SA, Preston C. Pregnancy outcome in severe placental abruption. *BJOG* 2003;110:679-683.
- 50) eMedicine.com [homepage on the Internet]. Deering SH. Abruptio placentae. © Copyright 2004, eMedicine.com, Inc. [Updated 05 April 2002; Cited 08 Sept. 2004]. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic6.htm>
- 51) Thieba B, Lankoande J, Akotonga M, Kyelem C, Ouedraogo A, Ouedraogo CMR et al. Abruptio placentae: epidemiological, clinical and prognosis aspects about a 177 case series. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2003;31(5):429-433.
- 52) Witlin AG, Sibai BM. Perinatal and maternal outcome following abruptio placentae. *Hypertension in Pregnancy* 2001;20(2):195-203.
- 53) Dahlstrøm U. Chock. In: Asplund K, Berglund G, Lindgren S, Lindholm N (eds). Internmedicin. ISBN 91-47-04961-8, Liber, Stockholm, 3 uppl., 2002.
- 54) Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord GE, Wisløff F. Blodsykdommer. ISBN 82-00-42552-5, Universitetsforlaget, Oslo, 5 utg., 1999.
- 55) Rasmussen S, Irgens LM, Bergsjø P, Dalaker K. Outcome of pregnancies subsequent to placental abruption: a risk assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:496-501.
- 56) Rasmussen S, Irgens LM, Albrechtsen S, Dalaker K. Women with a history of placental abruption: When in a subsequent pregnancy should special surveillance for recurrent placental abruption be initiated? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:708-712.
- 57) Maltau JM, Øian P. Hypertensjon i svangerskapet. In: Bersjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim BI (eds). Obstetikk. ISBN 82-00-42553-3, Universitetsforlaget, Oslo, 3 rev. utg., 1998. p. 83-88.